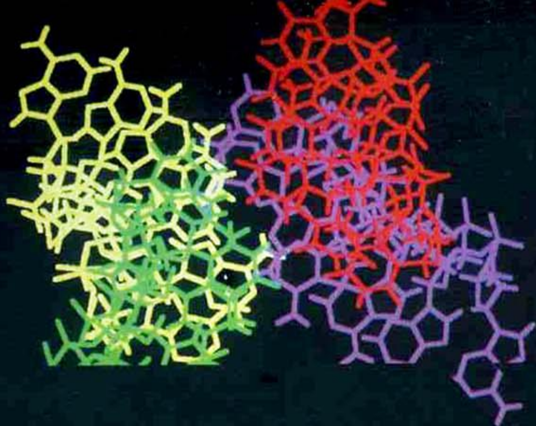


En busca de la doble hélice

La evolución de la biología molecular

John Gribbin

Biblioteca Científica Salvat

En busca de la doble hélice

La evolución de la biología molecular

John Gribbin

SALVAT

Versión española de la obra original inglesa
In search of the Double Helix, de John Gribbin,
publicada por Transworld Publishers de Londres

Traducción: Carlos Oppenheimer
Diseño de cubierta: Ferran Cartes / Montse Plass
Foto de cubierta: Richard Feldmann / Phototake Nyc

Escaneado: thedoctorwho1967.blogspot.com
Edición digital: Sargont (2018)



ISBN: 84-345-8880-3 (Obra completa)
ISBN: 84-345-8964-8 (Volumen 84)
Depósito Legal: B-1717-95
Publicada por Salvat Editores. S.A.. Barcelona
Impresa por Primer, i.g.s.a. Febrero 1995
Printed in Spain

INDICE

INTRODUCCIÓN

La idea de redactar este libro se desarrolló de forma natural a partir de mi trabajo anterior sobre mecánica cuántica *En busca del gato de Schrödinger*. Incidía esa obra en el impacto revolucionario que, en el siglo XX, ha ejercido la física cuántica sobre muchas parcelas de la ciencia, incluido el estudio de la química y especialmente nuestra comprensión de las macromoléculas, las moléculas biológicas. Sin la mecánica cuántica no existiría hoy biología molecular. En esa época, a través de mi colaboración con Jeremy Cherfas en dos libros sobre evolución humana, *The Monkey Puzzle* y *The Redundant Male*, desarrollé mi propia interpretación del debate evolutivo a que se asiste desde los tiempos de Darwin, así como de los genes y el ADN; el razonamiento discurre en sentido inverso, por así decirlo, de fuera adentro, partiendo de vegetales y animales completos hasta llegar al material genético.

Mucho se ha escrito sobre la evolución darwiniana, y ello en buena medida a raíz de su reciente centenario; no menor atención se ha prestado al ADN y la biología molecular. Pero no conozco relato que haga justicia a las raíces cuánticas de la biología molecular, y pocas obras divulgativas, si alguna, recorren entera la historia de la evolución, desde Darwin hasta el ADN, y más allá. Mi propia exploración, en diversos contextos, de las rutas que van de la física cuántica a la biología molecular, y de Darwin a la base genética de la evolución, me ha sugerido la probable existencia de un público interesado en una obra que exponga el relato completo y, con ello, proporcione de forma accesible los conocimientos fundamentales que permitan abordar muchos temas científicos a los que se dedica hoy titulares, desde el «debate» sobre la creación hasta la ingeniería genética. Espero que este libro satisfaga ese interés.

No he intentado aquí someter a discusión la realidad de la propia evolución; prefiero que los hechos hablen por sí mismos. Sin embargo, puesto que aún hay quien pretende defender argumentos en contra del proceso evolutivo, resultará de interés, incluso a mediados de la década de 1980, advertir lo bien que encaja la historia. La física cuántica y la biología molecular proporcionan una explicación de los mecanismos evolutivos, de cuya existencia estaba Darwin seguro, pero que en sus tiempos no se habían interpretado aún. Desvelan con exactitud cómo se transfiere la información genética de los progenitores a la descendencia, y por qué de vez en cuando se producen errores en la copia de esa información: la prole no siempre es exactamente igual a los padres. Y esa copia fiel (cuya fidelidad no siempre es del 100 por cien) del mensaje genético constituye la materia prima de la evolución darwiniana, como se verá en breve.

Antes de dar comienzo a mi relato quiero, sin embargo, reconocer la ayuda prestada por muchos amigos y colegas, sin la cual este libro, que se aparta en cierto modo de la formación del autor en física y astronomía, nunca hubiera llegado a escribirse. Mi mujer, ella sí especialista en biología, me ha prestado una ayuda más valiosa aún que sus contribuciones a mis obras anteriores; Steve Lee y sus colegas, de la Biblioteca de la Universidad de Sussex, han desarrollado recientemente un catálogo computarizado que simplifica notablemente la búsqueda de bibliografía científica, esencial en la preparación de un libro como el presente. No entiendo cómo llegué antes a escribir obra alguna sin disponer de él, como también me resulta imposible explicar que haya escrito yo antes nada careciendo de un procesador de textos o de una fotocopiadora. Gail Vines, de *New Scientist*, efectuó una espléndida lectura del texto entero en borrador y me ahorró el bochorno de cometer demasiados disparates biológicos; lo mismo hizo Lionel Milgrom con los capítulos sobre química. Y si bien no ha efectuado contribución directa alguna al presente libro, quedo en deuda con mi mentor biológico, Jeremy Cherfas, por abrirme a un mundo nuevo. Por último, siempre agradeceré a mi hijo menor, Ben, su comentario cuando me hallaba a mitad

del primer borrador, sin final del proyecto a la vista y asediado, como suelen estarlo los autores, por la duda de si no estaría perdiendo el tiempo. Tomó una pila de hojas de listado, se sentó a leer durante más de una hora y exclamó, dirigiéndose a su madre: «Me gusta este libro. Resulta verdaderamente interesante. Aunque no se entiendan todos los términos sigue pareciendo un relato.» Ese tipo de cosas nos mantienen a los escritores en la brecha; espero que disfrute usted del libro tanto como él.

John Gribbin
Junio de 1984

PRIMERA PARTE

DARWIN

¿Por qué, si el hombre selecciona pacientemente las variedades que le resultan más útiles, no habría de seleccionar la naturaleza la variación que más interesa a sus productos vivos en las diversas condiciones de vida?

Charles Darwin
El origen de la especies, 1859

I. DARWIN, HOY

Suele considerarse a Darwin el padre de la mayor revolución intelectual de todos los tiempos. Su teoría de la evolución por selección natural, publicada en *El origen de las especies* en 1859, constituyó un reto para los conceptos científicos aceptados mayoritariamente, y para la sociedad entera. En efecto, Ernst Mayr, catedrático de zoología de la Universidad de Harvard, afirmaba en su contribución a la Conferencia sobre el Centenario de Darwin, en 1982, que «no podía haber ciencia verdaderamente objetiva y sin compromisos hasta el divorcio completo y sin mácula entre ciencia y teología», y que la publicación de *El origen* constituyó la mayor influencia aislada hacia la consecución de ese divorcio.[1] El alcance de la revolución en los cien años transcurridos desde la muerte de Darwin queda claro sin más que advertir que he dado comienzo a este libro con esa afirmación, sin dar mayores explicaciones sobre quién fue Darwin o qué es la teoría de la evolución. Estoy convencido de que cualquier lector conocerá algo de ese hombre y de su obra, mientras que no puedo estarlo de que todo lector de una obra sobre cosmología, por ejemplo, tenga la más vaga noción de la teoría general de la relatividad de Einstein. Queda por ver hasta qué punto su imagen de la obra de Darwin coincide con la mía; en todo caso, de partida estaremos de acuerdo en que, al explicar el origen de las especies (hombre incluido) en términos de procesos naturales que han actuado a lo largo de toda la historia igual que actúan hoy, Darwin provocó sin duda el divorcio entre la biología y, cuando menos, la religión.

Ahora bien, ¿fue esa revolución únicamente «darwiniana», o se trató de un producto inevitable de su época? ¿Esta-

---

[1] Véase la contribución de Mayr a *Evolution from Molecules to Men,* dirigida por D. S. Bendall.

ba, de hecho, la ciencia preparada para romper con la religión en cualquier caso, correspondiéndole a Darwin sólo la aceleración del proceso? No constituye menoscabo alguno del indudable genio de Darwin, ni especialmente de su capacidad para reunir en un conjunto convincente pruebas procedentes de gran variedad de disciplinas científicas, el señalar que a mediados del siglo XIX el ambiente estaba maduro para aceptar la noción de selección natural, como prueba el hecho de que Alfred Russell Wallace, contemporáneo de Darwin, llegara independientemente a la misma idea, inspirándose fundamentalmente en las mismas observaciones que había efectuado Darwin.

En muchos sentidos, Darwin fue un revolucionario tímido. Aunque había completado lo esencial de su teoría en 1842, seis años después de regresar de su famoso viaje alrededor del mundo en el *Beagle*, la mantuvo en gran parte en secreto hasta 1858, cuando recibió una carta de Wallace, desde Borneo, donde, a grandes rasgos, venía a exponerle la misma teoría. El miedo a verse anticipado por Wallace forzó a Darwin a publicarla. E incluso entonces, ya semi inválido, se dedicó a escribir mientras Thomas Henry Huxley, joven y brillante anatomista (quien al conocer la teoría de Darwin había comentado «cuan tremendamente estúpido no haber pensado en ello»),[2] defendía con tal énfasis las ideas evolucionistas en debates públicos que llegó a conocérsele por el «bulldog de Darwin». Sin Darwin, Wallace habría publicado la teoría de la selección natural; sin Wallace ni Darwin, Huxley o algún otro contemporáneo no habrían tardado en formularla. La teoría de la evolución por selección natural constituyó un producto inevitable de la mejora del conocimiento de la historia geológica de la Tierra, de su edad y de la naturaleza de los restos fósiles, que se había forjado a lo largo del siglo XVIII y principios del XIX.

---

[2] Véase la contribución de Huxley a *Life and Letters of Charles Darwin*, dirigido por F. Dar- win, volumen 2.

EL TIEMPO, UN REGALO

El gran regalo que la geología donó a la generación darwiniana de pensadores científicos fue el tiempo. A finales del siglo XVIII los teólogos cristianos seguían afirmando que la edad de la Tierra no podía superar los 6000 años, y que la Creación se produjo el 4004 a.C. Tal convicción respondía a una interpretación literal de la Biblia: se contaban hacia atrás las generaciones, hasta llegar a la de Adán. Dado lo breve del intervalo temporal, los que reflexionaban sobre cuestiones de aquella índole debían concluir que la Tierra era inmutable, o bien que los cambios se producían por mediación de catástrofes súbitas y espectaculares, como el diluvio bíblico. Quizá parezca natural que, a medida que las pruebas sugerían que la edad del planeta superaba en mucho los 6000 años, y que su superficie había cambiado de forma notable a lo largo de su dilatada historia, se llevaran inicialmente la palma las teorías catastrofistas, puesto que la interpretación de los nuevos hallazgos geológicos no requería sólo la invocación de un diluvio bíblico, sino de muchas y diversas catástrofes.

Los hallazgos resultaban, sin duda, espectaculares. El topógrafo inglés William Smith, que en el desempeño de su trabajo, a finales del XVIII, hubo de visitar minas y canales en construcción, fue el primero en efectuar un estudio sistemático de los fósiles. Tomó nota de las diversas capas de roca (estratos) que iba atravesando y de los fósiles que contenían, hasta llegar a la conclusión de que cada estrato, ya estuviera en una zona del país como en otra, encerraba un conjunto característico de fósiles, restos, también característicos, de especies de organismos otrora vivos. Las consecuencias de ello, recogidas por numerosos geólogos y pensadores de la época, eran que la Tierra debía ser muy antigua, que los sucesivos estratos se habían depositado uno a continuación de otro en el transcurso del tiempo y que habían aparecido diversas formas de vida que, tras habitar durante algún tiempo la faz de la Tierra, habían sido sustituidas por otras, repitiéndose el proceso multitud de veces a lo largo de aquel dilatado intervalo histórico.

A principios del siglo XIX el científico francés Georges Cuvier dio forma a esas ideas en la teoría del catastrofismo. Interpretó las divisiones entre estratos, y las diferencias entre las formas de vida contenidas en ellos, como señales de cambios súbitos y letales del ambiente terrestre (variaciones del nivel del mar que provocaron inundaciones, levantamientos que crearon nuevas cordilleras montañosas o rápidas variaciones del clima). Tras cada levantamiento Dios habría de crear nuevas formas de vida, cuyo fin no sería otro que sucumbir, siguiendo el curso debido, en la siguiente catástrofe. Hasta bien entrado el siglo XIX esa interpretación del mundo gozó de aceptación mayoritaria. Pero existía una interpretación distinta, que influyó poderosamente en Darwin.

INFLUENCIA DE LYELL SOBRE DARWIN

Nacido en 1726, gentilhombre y científico de la vieja escuela, James Hutton amasó suficiente fortuna, con la agricultura y la invención de un procedimiento de elaboración de amoniaco, para permitirse, en 1768, una dedicación casi absoluta a sus reuniones científicas y salidas de estudio de diversas formaciones rocosas. Actividades que le llevaron a concluir que los efectos de los procesos naturales que operan hoy en la Tierra (la erosión ejercida por los cursos de agua, la acción de las mareas, las erupciones volcánicas, etcétera) bastaban para explicar los cambios que había registrado la superficie terrestre desde su formación, siempre que hubieran dispuesto de un intervalo suficientemente largo durante el cual ejercer su acción. Constituye ello la esencia del uniformismo, antítesis absoluta del catastrofismo. Para Hutton no había por qué acudir a actos violentos especiales a la hora de explicar las estructuras que observamos en la actualidad, sino a procesos cotidianos que operasen a lo largo de un intervalo extraordinariamente prolongado.

En 1785 se presentaron las ideas de Hutton ante la Royal Society de Edimburgo y, tres años más tarde, se leyó una segunda comunicación. Su hipótesis presuponía a la historia

de la Tierra un período de tiempo extraordinariamente largo, muy superior al requerido por los catastrofistas, y sus contemporáneos no juzgaron seria esa posibilidad. Hasta 1793 no tomaron suficiente nota de su interpretación los especialistas, atacándola entonces con renovado vigor. La respuesta de Hutton fue una *Teoría de la Tierra,* en dos volúmenes, publicada en 1795; su muerte, en 1797, le impidió completar un tercer volumen, si bien su amigo John Playfair publicó en 1802 una sucinta exposición de la teoría del uniformismo. El mundo científico se mantuvo escéptico; siguió aceptándose la validez del catastrofismo, que en todo caso *ganó* fuerza con la obra de Cuvier, pero cuando menos se había aireado el uniformismo, que contaba ya con defensores. Esos eran los antecedentes de la obra geológica de Charles Lyell, quien habría de ejercer la mayor influencia directa aislada sobre el pensamiento científico de Darwin durante el viaje del *Beagle e* inmediatamente después.

Lyell, escocés también, nació el año de la muerte de Hutton e, igual que éste, su carrera científica no siguió la ruta académica habitual que hoy damos por supuesta. Ingresó en la Universidad de Oxford contando 19 años, se licenció en 1819 y se trasladó a Londres a estudiar leyes. Sin embargo, aun habiéndose recibido de abogado en 1825, tanto sus estudios como su práctica de la carrera se resintieron del interés entusiástico que profesaba hacia la geología, aunque en puridad no fuera más que un aficionado, pasión que pudo permitirse gracias al apoyo financiero que le proporcionara su padre. Desarrolló un plan para elaborar un libro donde se defendiera la noción de que todos los fenómenos geológicos podían explicarse por medio de procesos naturales, sin invocar lo sobrenatural y, en 1828, partió de expedición por Europa para recolectar material en apoyo de sus argumentos. En Francia e Italia, especialmente en la región volcánica siciliana que rodea al monte Etna, halló amplia confirmación del poder de las fuerzas naturales. De vuelta a Londres, en 1829, empezó a trabajar en su gran obra *Principios de Geología,* asistiendo a la publicación de su primer volumen en 1830. En julio de ese año se encontraba Lyell viajando de nuevo, esta vez por los

Pirineos y sur de España, regiones de gran interés geológico. El segundo volumen de sus *Principios* apareció puntualmente en 1831 y, el tercero y último, en 1833.

La obra de Lyell se levantó sobre la de Hutton, pero fue más lejos. Sin embargo, no barrió el catastrofismo de la noche a la mañana. Al uniformismo le costó décadas llegar a constituirse en principio rector de la geología.

Pero la obra de Lyell provocó un debate inmediato y captó pronto muchos adeptos. Uno de ellos fue Charles Darwin, sólo 12 años más joven que Lyell, que se llevó consigo el primer volumen de los *Principios* al partir en el *Beagle* el 27 de diciembre de 1831. El segundo volumen le llegó ya avanzado el viaje y el tercero le esperaba a su regreso, en 1836, contando sólo 27 años de edad. Darwin extrajo dos nociones de Lyell: que los procesos naturales podían operar a lo largo de un período prolongado y que, para explicar cambios de gran magnitud, basta la actuación, durante ese largo intervalo, de los procesos naturales que advertimos cotidianamente. También ejerció en Darwin una profunda impresión el enfoque científico con que Lyell abordaba los problemas naturales, su forma de ordenar el material y presentar un argumento. Más tarde escribiría Darwin:

> «Siempre me ha parecido que mis libros proceden, en su mitad, del cerebro de Lyell, y que nunca lo he reconocido bastante... Siempre he creído que el gran mérito de los Principios fue que provocó un cambio total de mi mentalidad.»[3]

¿Cuáles eran, pues, la formación de Darwin y los antecedentes de la idea de evolución que colocaron a ese joven de 22 años en la situación ideal (en cuanto naturalista de viaje alrededor del mundo, dotado de los *Principios* de Lyell, recién publicados) para desarrollar el concepto de evolución por selección natural?

---

[3] Carta citada por Jonathan Howard en *Darwin*.

LA IMAGEN Y EL HOMBRE

En la mitología popular a menudo encontramos una burda caricatura del joven Charles Darwin. Procedía de una familia adinerada, emparentado por su madre con los Wedgwood, que fundaron la famosa fábrica de vajillas; su abuelo paterno, Erasmo Darwin, fue, entre otras muchas cosas, famoso naturalista de su época que especuló sobre la naturaleza de la evolución biológica. La imagen más corriente, plasmada en muchas biografías y vulgarizaciones televisivas, presenta a un joven más interesado en cazar, disparar y pescar que en los asuntos serios de la vida, un «deportista» de principios del siglo XIX, típico hijo de una familia de nuevos ricos de la época. Pero ello poco reconoce al hombre. Los biógrafos recientes señalan que esa imagen debe mucho a las propias recopilaciones de Darwin, mucho más avanzada ya su vida, y que tales reminiscencias, si bien indicadoras quizá de modestia, no siempre son del todo fiables. De hecho, las pruebas señalan que, aun cuando disfrutaba de sus actividades deportivas, desde joven se interesó Darwin seriamente por el mundo que le rodeaba, que fue un científico entregado a su labor y que tenía muy en cuenta los nuevos avances de la geología.[4]

Ciertamente fracasó Darwin en su intento de cursar estudios de medicina, abandonando la Universidad de Edimburgo tras asistir a operaciones quirúrgicas practicadas sin anestesia. Sin embargo, ya en Edimburgo, estudió geología y, al trasladarse a Cambridge, casi con seguridad para cursar la carrera eclesiástica, gozó de amplias oportunidades para desarrollar ese interés y su fascinación por el mundo de los seres vivos. Trabó estrecha amistad con el catedrático de botánica. John Stevens Henslow. Incluso a principios del siglo XIX los catedráticos de Cambridge no eran dados a admitir jóvenes ricos de hábitos disolutos en su círculo más íntimo, por lo que la estrecha relación de Darwin con Henslow habla por sí sola de su dedicado interés por la ciencia en esa época. Por influencia de Henslow se le ofreció a Darwin, a punto ya de su ordena-

---

[4] Véase la excelente biografía de Peter Brent. *Charles Darwin.*

ción, el cargo (no remunerado) de naturalista y acompañante del capitán a bordo del *Beagle*, y ello no por un golpe de suerte o para buscarle distracción, sino porque el catedrático de botánica de Cambridge le consideró el hombre ideal para desempeñar el cometido. Los hechos habrían de justificar plenamente su confianza.

No cabe duda de que Darwin *tuvo* la suerte de nacer en el seno de una familia rica, de que su padre pudiera sufragarle el paso por dos universidades y de que, en parte persuadido por el joven tío materno de Charles, Josiah Wedgwood II, le permitiera partir en un largo viaje por mar en lugar de dar comienzo, a sus 22 años, a una carrera «conveniente». Pocos, entonces y desde entonces, habrán tenido la ventaja de tal inicio de andadura por la vida; pero también pocos de los que *han tenido* esas oportunidades habrán sacado de ellas la mitad de provecho que Darwin. En la biografía redactada por Peter Brent hallará quien lo desee detalles de la vida de Darwin; en una recopilación muy bien reunida por Christopher Railing se encuentra su propia descripción de los acontecimientos que se sucedieron en el *Beagle*. Lo que me interesa aquí son los antecedentes científicos que pavimentaron el camino a la gran obra de Darwin, antecedentes que procedían en su mayor parte de Lyell.

Geología y biología se hallaban ya inextricablemente entrelazadas antes de que Lyell diera comienzo a sus trabajos. Los restos fósiles característicos facilitaban la datación de los estratos geológicos, y la variación de las condiciones ambientales señalada por las diferencias entre las capas de roca apuntaban el porqué del cambio de los fósiles. Lyell sostenía que, tarde o temprano, toda especie acabaría extinguiéndose, puesto que la variación de las condiciones terrestres destruiría el hábitat (el nicho ecológico) al que estuviera adaptada. Razonaba que la naturaleza de todas y cada una de las especies se ajustaba a un conjunto particular de condiciones ambientales que le resultaban necesarias para medrar y que, cuando ese conjunto de condiciones desapareciera, también lo haría la forma de vida. Pero no dejó de eludir la cuestión de la procedencia de las nuevas formas de vida que habrían de ocupar los

nuevos nichos ecológicos producidos por el cambio de las condiciones ambientales. En concreto se opuso a la posibilidad de que una especie pudiera transformarse en otra, por «transmutación», y afirmó, sencillamente, que las nuevas especies se creaban para satisfacer las nuevas condiciones. Dios aún desempeñaba un papel en el mundo de Lyell, no el de una Creación única y definitiva, sino casi el de un remiendo diario de la vida terrestre para asegurar la presencia de especies que encajaran en todos los nichos ecológicos.

Esas eran las raíces del pensamiento de Darwin, su punto de partida. Las ideas darwinianas sobre la evolución progresaron a partir de las de Lyell a la luz de lo que vio en su viaje alrededor del mundo. Darwin era un gran observador, que captaba con facilidad los detalles y las relaciones. Advirtió que las especies de tierras jóvenes, especialmente las aves de las Islas Galápagos, guardaban un estrecho parecido con especies de tierras próximas más antiguas, y que las especies de las islas vecinas se parecían entre sí aún mucho más que a las del continente. Aunque sin duda todas las especies insulares *estaban* exquisitamente adaptadas a su propio nicho ecológico, observó que el *origen* de esas especies se explicaba mucho mejor suponiendo la existencia de un ancestro común, una especie que hubiera emigrado del continente: el ancestro común explicaría sus similitudes, y el perfecto «encaje» a los diversos nichos daría cuenta de sus diferencias. Conjuntamente, la adaptación y el linaje explican mucho más que la adaptación por sí sola; pero ¿cuál era el *mecanismo* por el cual los descendientes se modificaban gradualmente en formas distintas de las de sus ancestros?

DARWIN Y MALTHUS

Esa era la principal de las cuestiones que rondaban por la mente de Darwin cuando regresó a Inglaterra en 1836. A M.

J. S. Hodge, de la Universidad de Leeds, se debe una de las más claras y autorizadas reconstrucciones de cómo desarrolló sus ideas sobre la selección natural durante los siguientes seis años: resume sus hallazgos en el volumen del centenario dirigido por D. S. Bendall. De acuerdo con esa reconstrucción, los avances fundamentales del pensamiento darwiniano se produjeron a lo largo de un periodo de seis meses, a partir del 28 de septiembre de 1838, cuando leyó el hoy famoso *Essay on the Principle of Population*, de Thomas Malthus. En la actualidad, esa obra suele tergiversarse y comprenderse de manera incorrecta, especialmente por parte de los amedrentadores adscritos a la «escuela de los límites del crecimiento», que consideran al mundo en peligro inminente de irse al traste por la existencia de los que se ha dado en denominar «límites maltusianos». Valdrá la pena, por tanto, apartarse brevemente de Darwin y retroceder para comprobar qué es en verdad lo que dijo Malthus.

Nacido en 1766, Malthus publicó la primera edición de su *Ensayo* en 1798, de forma anónima en esa ocasión. Dada su formación matemática, le interesó la cuestión de cómo aumentaría la población humana, y las poblaciones de otras especies, en caso de no estar sometidas a control alguno. Advirtió que la naturaleza de ese incremento era geométrica, es decir, que la población se duplicaba a intervalos regulares en lugar de crecer de forma constante, lineal. Libre de control, el potencial de tal multiplicación es explosivo, como se comprobará fácilmente sin más que imaginar un mundo en el que ningún control ni equilibrio contuviera el crecimiento de las poblaciones de ratas, cucarachas o conejos. Aun cuando los seres humanos se reproducen con más lentitud que esas especies, Malthus señaló que en los entonces nuevos territorios americanos la población se duplicaba, de hecho, en algo menos de 25 años. Obviamente, ello requería que cada pareja produjera, antes de alcanzar los 25 años de edad, suficientes hijos para que cuatro de ellos llegaran a dejar descendencia. Resulta evidente, no obstante, que la población humana no se ha duplicado cada 25 años a lo largo de su historia. Incluso los animales de más lenta reproducción, los elefantes, llega-

rían a producir, libres de control, una población de 19 millones de descendientes sólo en 750 años; sin embargo, hasta que el hombre «civilizado» vino a trastocar el equilibrio, la población se había mantenido más o menos constante. Por término medio, las parejas de elefantes que vivieron 750 años antes sólo han producido un par de descendientes cada 750 años, o cada cualquier otro número de años más tarde. ¿Por qué es así?

Malthus advirtió que las poblaciones se mantienen bajo control por efecto de fuerzas que actúan en sentido opuesto: el ataque por parte de depredadores y, lo que es más decisivo aún, la disponibilidad de alimento. La población se expande hasta agotar los recursos al alcance o, en sus propias palabras:

> «La tendencia natural a crecer es por doquier tan grande que en general explicará fácilmente el nivel en que se encuentre una población en cualquier territorio. La parte más difícil, y también más interesante, de la cuestión es señalar las causas inmediatas que detienen su progreso... ¿Qué se hace entonces de ese enorme poder? ... ¿cuáles son los tipos de restricciones, y las formas de muerte prematura, que mantienen a la población en los niveles de subsistencia?» [5]

Puesto que la población humana (o de elefantes) no ha crecido a lo largo de la historia según el ritmo geométrico esperado, algo la mantiene bajo control. Malthus lo identificó en términos de hambre, pestilencia, guerra y enfermedad. Su sombrío pronóstico fue que, de reducirse el efecto de esos controles naturales en lo que, según entendió él, consistiría un erróneo intento de aumentar la dotación humana, no se lograría más que acumular problemas. Sólo el «vicio» (que en su opinión incluía también las prácticas anticonceptivas), la «miseria» o el «autocontrol» someterían el temerario crecimiento de la población humana, crecimiento al que los agricultores serían incapaces de seguir el ritmo en cuanto al abastecimiento de víveres se refiere.

---

[5] Véase Anthony Flew, *Malthus*.

El debate sigue vivo. Vale la pena señalar, de pasada, que a partir de la década de 1940, durante el período de crecimiento más explosivo de la población humana, el aumento de la producción de alimentos ha seguido, de hecho, un ritmo ligeramente superior.[6] Y, por supuesto, la anticoncepción no constituye ya un «vicio» tan obvio como le resultaba a Malthus. Dejemos aquí de momento este aparte del pensamiento darwiniano.

TRES CLAVES DE LA EVOLUCION

La clave de lo que el *Ensayo* de Malthus significó para Darwin se encuentra en la expresión «muerte prematura». Malthus señalaba que, en el estado natural, la *mayoría* de los individuos no sobreviven lo suficiente para engendrar descendencia. Darwin se preguntó por qué algunos individuos, la minoría, sobrevivían y se reproducían y otros no. Y advirtió con claridad que los individuos que lograran más éxito serían los mejor adaptados a su nicho ecológico. Dándole la vuelta al argumento, los peor adaptados serían los perdedores en la lucha por lo que, según Malthus, constituían los recursos afectados de limitación. Expresado en términos propios de nuestro lenguaje actual, sobrevivirían los individuos dotados de mayor eficacia biológica en sus nichos. La exuberante fecundidad de la vida, engranada con una rigurosa selección, sólo dejaría a los individuos mejor preparados para su ambiente.

El día que leyó por primera vez el *Ensayo* de Malthus, Darwin anotó lo siguiente en su «Notebook on Transmutation of Species»:

> «Por término medio, todas las especies deben sufrir, de año en año, el mismo número de víctimas mortales provocadas por los halcones, el frío, etcétera -incluso el descenso del número de una especie de halcón debe afectar instantáneamente al resto. La causa última de toda esa presión debe ser

---

[6] Véase mi libro *Future Worlds.*

> la selección de la estructura adecuada… una fuerza, comparable a cien mil cuñas, presiona por introducir cualquier tipo de estructura adaptada en los resquicios de la economía de la naturaleza o, mejor, abre resquicios expulsando a otros más débiles.»[7]

Sin embargo, la lucha por la supervivencia no actúa entre *especies*, sino, como pronto apreció Darwin, entre *individuos*, miembros de la *misma* especie.

El desarrollo de los conceptos darwinianos avanzó un estadio más a finales de noviembre de 1838, cuando el científico comenzó a establecer la analogía entre el proceso que se da en la naturaleza y aquel otro de selección por medio del cual la humanidad ha adaptado a sus propósitos otras especies (perros, caballos, etcétera). Eligiendo en cada generación los perros de patas más largas, o los mayores caballos, y cruzando sólo esos ejemplares, el hombre ha logrado «crear» galgos y purasangres a partir de diversas formas ancestrales. La naturaleza podría aplicar esa misma estrategia, «escogiendo» las variedades mejor dotadas para un nicho ecológico concreto y dejando morir a las demás (de ahí la expresión «selección natural», por analogía con la selección artificial de especies efectuada por el hombre). Quedaba sólo un paso para completar la teoría fundamental.

La selección natural sólo puede distinguir los individuos mejor dotados de eficacia biológica si existe una variedad sobre la cual ejercer la elección. A principios de 1839 Darwin razonó que la selección natural no tenía por qué «conocer» cuál era el objetivo de la evolución, sino que podía «operar» sobre la variación que se genera accidentalmente. Si, por la razón que fuere, nace un pájaro con un pico ligeramente más largo, y resulta que ese pico le ayuda a encontrar comida, casi con seguridad sobrevivirá y transmitirá ese rasgo a su descendencia. Los pájaros dotados de picos más cortos se verán

---

[7] Véase «Darwin s Notebooks on Transmutation os Species». *Bulletin of the British Museum (Natural History). Historical Series,* volumen 2. 1960, y volumen 3. 19b7 La biografía de Charles Darwin, de Gavin de Beer, presenta en detalle el desarrollo de las ideas de Darwin y resulta más accesible.

progresivamente forzados a abandonar ese nicho, puesto que la variedad de pico largo hará acopio de todo el alimento disponible.

Esas constituyen las claves de la teoría darwiniana de la evolución. Opera sobre los individuos, permitiendo sólo la supervivencia de los más eficaces en un ambiente concreto; afecta a características heredables, que se transmiten de una generación a otra; pero el proceso de la herencia es imperfecto, de modo que la naturaleza dispone, en cada generación, de una variedad de individuos sobre los cuales practicar el proceso de la selección. En marzo de 1839 Darwin había alcanzado ya ese punto del razonamiento, y se dispuso a redactarlo. En 1842, a sus 33 años, escribió un ensayo mucho más completo, el *Sketch*, que publicaría su hijo Francis Darwin en 1909. Pero hasta que, en 1842, la llegada de la carta de Wallace le obligó a pasar a la acción, guardó para sí la idea, compartiéndola únicamente con unos pocos amigos íntimos y colegas científicos de toda confianza.

DARWIN Y WALLACE

Wallace, cofundador de la teoría de la evolución por selección natural, nació en 1823; en la década de 1840, cuando finalizaba Darwin su relato privado sobre la evolución, era un profesor apasionado por la botánica y la recolección de vegetales. Su interés se amplió pronto a los insectos y, en 1848, fue de expedición científica al Amazonas, donde sus observaciones sobre la profusión de la vida en los trópicos le llevaron a apoyar la noción de evolución, no aportando, empero, ideas mejores que las de Lyell sobre la adaptación de las especies a sus nichos. Manteniendo ese interés partió Wallace en 1854 hacia el archipiélago de Malasia, donde su larga visita se prolongó ocho años. La variedad de la vida tropical de esas islas, y las diferencias entre una isla y sus vecinas, le llevaron a seguir una vía de razonamiento muy semejante a la aplicada por Darwin a raíz de sus viajes en el *Beagle* un cuarto de siglo antes, con la diferencia de que Wallace había leído ya el *En*-

sayo de Malthus antes de partir de expedición. Recuperándose de un grave ataque de malaria, en febrero de 1858, recordó la obra y la puso en el contexto de la evolución. Cuentan sus biógrafos que la idea de la supervivencia de los organismos más eficaces le sobrevino como un fogonazo, y que redactó durante las dos noches siguientes el ensayo que tanto impacto habría de causar en Darwin, al que se lo mandó inmediatamente por correo.

La desgana de Darwin a hacer públicas sus ideas respondía, claro está, al convencimiento de que sobre su cabeza se desataría la cólera de la Iglesia y de todos aquellos que creían en una interpretación literal de la Biblia. En particular, le preocupaba evitar en lo posible una ofensa hacia los sentimientos de su esposa, que mantenía aún las convicciones religiosas que el propio Darwin había perdido tiempo atrás. Pero la inminencia de una publicación por parte de Wallace le impedía seguir manteniendo restringida a un reducido círculo de amistades su interpretación. Preocupado por resolver la situación se dirigió a Lyell (ya entonces Sir Charles Lyell) y al eminente botánico Sir Joseph Hooker. Siguiendo su consejo, el día 1 de julio de 1858 se presentó ante la Sociedad Linneana de Londres una comunicación conjunta que recogía el ensayo de Wallace y un resumen de las ideas darwinianas sobre la evolución.

Opinan algunos escritores modernos que Wallace jugó ahí una mala mano; de haber enviado su ensayo a otro cualquiera que no fuera Darwin, quizás hubiera publicado primero, solo, y se habría llevado todos los honores. Pero con igual fuerza puede argumentarse que Darwin no optó por la cómoda opción de sentarse a observar cómo caían sobre Wallace los más duros embates del inevitable ataque contra la idea, sino que se levantó para figurar junto a su colega. Sin duda ocupa hoy Wallace el lugar que merece en la galería de científicos ilustres, ganado en justicia merced a su propia intuición de los mecanismos evolutivos. En su parte del informe conjunto de 1858, relacionó todos los puntos reseñados antes con la obra de Darwin, hasta concluir que «los [individuos] que prolongan su existencia sólo pueden ser los más perfectos en salud y

vigor... los débiles y de organización menos perfecta siempre deben sucumbir».[8]

Pese a la claridad de esa exposición, la Sociedad Linneana no quedó impresionada de inmediato. De hecho, esa reunión, la primera en que llegó el escrito a manos de Lyell y Hooker, tenía carácter extraordinario, pues debía elegirse en ella un nuevo vicepresidente; la atención de los asistentes no debió concentrarse especialmente en la vertiente científica. Por otra parte, se expuso en ella un número relativamente elevado de comunicaciones (seis en total), y quizá quedaron los miembros algo abrumados por la cantidad de información recibida. Con todo y con ello, resulta curioso que, once meses después, el 24 de mayo de 1859, el presidente de la Sociedad Linneana resumiera el año recién transcurrido con el comentario de que «el año... no ha estado marcado, en efecto, por ninguno de esos sorprendentes descubrimientos que, de golpe, por decirlo así, revolucionan el departamento de ciencias en el que se enmarcan».[9] A los seis meses justos, el 24 de noviembre de 1859, apareció la primera edición de *El origen*, que se agotó en poco tiempo. En 1872 se había alcanzado ya la sexta edición; mucho antes, el impacto revolucionario de lo que Darwin y Wallace presentaron ante la Sociedad Linneana en 1858 había sobrepasado con creces los círculos científicos.

CIENCIA Y CREENCIAS

Sin entrar en los detalles del debate que sobre la evolución se desató en el siglo XIX, sí vale la pena destacar un punto fundamental, que ilustra el modo de operar del método cientí-

---

[8] En *Lamarck to Darwin,* de H. L. McKinney, se encuentran, reimpresas, las primeras comunicaciones.

[9] Journal of the Proceedings of the Linnean Society. Zoology, volumen IV. página VIII, I860

fico. Quienes se oponían al concepto, antes como hoy, solían ser gentes que *creían*, en un acto de fe, en el relato bíblico de la Creación. En realidad esa interpretación estaba ya sometida a fuertes ataques mucho antes de los tiempos de Darwin. Una cosa era imaginar al Creador efectuando su labor en un solo y único acto y dejando que los hechos se sucedieran de acuerdo con las reglas establecidas por Él mismo, y otra bien distinta, como es el caso de los predecesores inmediatos de Darwin, representarlo cometiendo errores, fulminando familias enteras de especies por medio de sucesivas catástrofes y creando otras destinadas a ocupar los nuevos nichos ecológicos. Ello sería más propio de un burdo maestro de obras, en continuo remiendo, que del gran arquitecto que prepara un diseño colosal. Quienes mantienen su fe en la interpretación religiosa de la creación bien pueden reconciliarla con la de la evolución sin más que tomar el relato bíblico en sentido alegórico, imaginando que el Creador estableció el Universo entero, incluidas sus leyes físicas, dejando que siguiera su curso la evolución, tanto de lo físico como de lo vivo. Ello sí daría fe de un Gran Arquitecto. Pero no es éste el punto fundamental del enfoque darwiniano de la cuestión.

Darwin señaló repetidamente, también en las cartas recopiladas luego por Francis Darwin, que él no *creía* nada. Como todo buen científico, creaba hipótesis de trabajo que explicaran sus observaciones y contrastaba luego hasta qué punto la realidad del mundo que nos rodea encajaba en esas hipótesis. Consideró la teoría de la evolución por selección natural una buena hipótesis de trabajo, puesto que lograba dar explicación a muchos fenómenos que de otra manera resultaban inexplicables, a menos que una caprichosa deidad se entretuviera jugando con la naturaleza. La distinción parece sutil, pero resulta fundamental. Pregúntese a un devoto cristiano si *cree* que Cristo murió y resucitó y contestará que sin duda alguna ocurrió así; exíjanseles pruebas de ello y le desconcertará la petición. No es esa una cuestión de pruebas, sino de *creencia*; pedir pruebas es señal de duda, y donde hay duda no hay fe. Pero la ciencia es, o debería ser, pura duda. Pregúntese a un científico si *cree* en la evolución, o que la Tierra es redonda, y

si se le insiste, y se trata de un buen científico, admitirá que constituyen buenas hipótesis de trabajo, pero que podrían obtenerse nuevas pruebas que obligaran a sustituirlas por otras hipótesis mejores. La ciencia y la religión hablan lenguas distintas, y ésa es la razón de que, en última instancia, el debate entre «creacionistas» y «evolucionistas» haya sido, y sea, estéril.

El punto resulta especialmente importante porque una de las hipótesis de Darwin resultó ser absolutamente incorrecta. Que se la sometiera más tarde a prueba y se juzgara equivocada (y se la remplazara por otra hipótesis) da razón de la fortaleza del método científico, no de su debilidad. La *creencia* inquebrantable en un «Evangelio según Darwin» hubiera impedido el progreso hacia una comprensión más acorde con la realidad de la naturaleza.

VARIACION Y EVOLUCION

Ese desarrollo fundamental se refería al origen de la variabilidad entre individuos, que constituye la materia prima sobre la que puede actuar la selección natural. Sin variación no habría diferencias que someter a selección y, si bien también morirían muchos individuos, por obra de las presiones malthusianas, sus muertes resultarían estocásticas y no ejercerían influencia alguna sobre las características generales de la especie en generaciones posteriores. La variación y la heredabilidad resultan tan importantes para la evolución como la propia selección natural.

Darwin sugirió que la evolución actuaba de dos formas. En primer lugar, mantenía a las especies exquisitamente ajustadas a su nicho ecológico, escogiendo cualquier pequeña ventaja que pudiera poseer un individuo (el pico algo más largo, en el ejemplo dado antes). Pero ese sería el aspecto menos importante de la selección natural, como indica el que el título escogido por Darwin fuera *El origen de las especies*. Darwin explicaba que, cuando se separaban diversos grupos de individuos, en un principio miembros de una misma espe-

cie, a partir de entonces cada grupo evolucionaba por su cuenta.

En el caso de las aves de las Islas Galápagos debieron asentarse, procedentes del continente, unos pocos pobladores originales, probablemente pertenecientes a la misma especie (las escogidas por Darwin para someterlas a estudio eran diversas variedades de pinzón). En cada isla se establecieron distintos pobladores; los ambientes ligeramente desiguales de cada una de ellas ejercieron presiones de selección en favor de características ligeramente diferentes. En una isla, por ejemplo, quizá resultó favorable la posesión de un pico más largo, produciéndose su paulatino desarrollo; en otra bien pudo resultar favorecido el pico corto y robusto, para abrir las semillas que se dieran en ese territorio, con lo que, a lo largo de las generaciones sucesivas, los descendientes de los pobladores originales evolucionarían en ese sentido. Progresivamente, las dos familias de aves, descendientes de ancestros idénticos, adquirirían características distintas, con hábitos alimentarios diferentes y una apariencia física también diversa. Ese proceso, razonó Darwin, de actuar a lo largo de una escala temporal suficientemente prolongada, no sólo explicaría las diferencias entre variedades de pinzón estrechamente emparentadas, sino también las que se advierten entre leones y tigres, hombres y simios, hombres y tigres, tigres y pinzones y todas las especies animales y vegetales terrestres. Dada la variabilidad entre los individuos, todo lo que Darwin necesitaba para explicar el origen de las especies a partir de la primera célula viva era la prolongada escala temporal aportada por la nueva interpretación de la geología desarrollada en el siglo XIX. Sin embargo (y ello constituía un interrogante de primer orden), ¿de dónde procedía la variabilidad?

Cuando se publicó *El origen*, nadie conocía la procedencia de la variabilidad entre individuos, ni el modo de transmitirse las características de una generación a otra. La única hipótesis de trabajo de que disponía Darwin era la de la herencia mezclada, a saber, que la progenie heredaba características que, de alguna forma, constituían un promedio de las de los progenitores. Así, el cruce entre un perro de gran tamaño y una

hembra de poca envergadura engendraría típicamente cachorros de talla media. Sin embargo, ese proceso de mezcla constituye precisamente lo contrario de lo que requiere el mantenimiento de la variabilidad de los individuos. Al cabo de diez generaciones, esa fusión produciría individuos prácticamente idénticos, sin variabilidad sobre la que pudiera actuar la selección. ¿Por qué, si la herencia no es más que una mezcla de caracteres, habrían de diferir tanto los hermanos? Bajo la sencilla hipótesis de la fusión, todos los hermanos habrían de parecerse tanto como los gemelos idénticos.

Esas contradicciones llevaron a Darwin y a sus contemporáneos hacia dos callejones sin salida. No cabía duda de que los factores ambientales que afectaban a un individuo a lo largo de la vida influían sobre su forma adulta. Aliméntese convenientemente un juvenil y crecerá fuerte y sano; aliméntese mal y su crecimiento será deficiente, pudiendo incluso de adulto presentar trastornos como el raquitismo. Faltos de una hipótesis mejor, a muchos científicos de la época les atraía la idea de que esas diferencias ambientales explicaran gran parte de la variabilidad entre individuos y, más aún, era creencia generalizada que esas características adquiridas se transmitirían a la progenie del individuo afectado. Así, el afecto de raquitismo tendría hijos predispuestos a padecerlo, fuera cual fuere su crianza. Sin embargo, en las numerosas observaciones y experimentos realizados durante el siglo pasado, en los que se cruzaban plantas o animales en condiciones controladas, no lograron hallarse pruebas de ese tipo de herencia de caracteres adquiridos, por lo que se rechazó la hipótesis.

El otro callejón sin salida se refería al origen de la variabilidad restante, que incluso en tiempos de Darwin no podía explicarse en razón de diferencias ambientales. Se sabía que, ocasionalmente, aparecían de súbito en un individuo características enteramente nuevas de las que carecía la generación anterior o sus antecedentes conocidos. Las nuevas características de esos «monstruos» (hoy les llamaríamos «mutantes»), desconocidas hasta entonces, solían transmitirse a las generaciones siguientes. El fenómeno venía a ser algo parecido a que, por ejemplo, del cruzamiento repetido entre ratones

blancos se obtuviera siempre ratones blancos hasta que, de repente, en una camada apareciera uno negro, y toda su descendencia fuera negra también. Si bien se trata de un ejemplo exageradamente simple, ese tipo de cambio súbito se da en la realidad y proporcionó a Darwin una nueva hipótesis, a saber, que la mutación aporta suficiente variabilidad entre los individuos para que la selección natural actúe con eficacia.

Mucha gente ajena a los medios científicos sigue creyendo que ahí acaba la evolución. De hecho, incluso entre los especialistas hay quien sostiene que esos cambios súbitos entre generaciones pudieran ser de importancia, si no en todas las generaciones, sí en ciertos estadios de la evolución de nuevas especies. En el capítulo siguiente abordaremos de nuevo el tema; resulta importante puntualizar, no obstante, que el tipo de evolución que describe Darwin *no* depende de que en cada generación se registren muchas mutaciones. Investigaciones ulteriores han establecido que las mutaciones son un fenómeno demasiado infrecuente para que les corresponda ese papel evolutivo; la variabilidad entre los individuos de una misma generación responde a un origen bien distinto, del que Darwin nunca supo nada, aun cuando los primeros trabajos sobre esos mecanismos se realizaron antes de su muerte.

La variabilidad y la selección, sumadas a la herencia, dan cuenta de la evolución. Darwin explicó la selección, pero no dio con la interpretación adecuada de la variación y la herencia. Ello vendría más tarde, en primer lugar a partir de los trabajos desarrollados en la década de 1860 por un oscuro monje de Moravia, Gregor Mendel. Sin embargo, hubo de esperarse al siglo XX para que esos dos aspectos de la evolución se fundieran en una teoría global, a veces denominada «neodarwinismo» o, más a menudo, la moderna «síntesis». El darwinismo constituye sólo una de las columnas que sostienen la moderna síntesis, la otra es la genética mendeliana.

II. MENDEL Y LA MODERNA SÍNTESIS

Idénticos a los padres, pero no absolutamente. Esa es la clave de la evolución. La descendencia de un perro y una perra siempre son perros o perras, no ratas o canarios, ni robles. Pero ninguna cría es exactamente igual a sus padres. Para interpretar el mecanismo de la evolución es preciso superar la concepción darwiniana de que esa variedad constituye la base del proceso evolutivo y descubrir cómo y por qué se genera. En la vía que va de Darwin al ADN, Gregor Mendel dio el primer paso hacia la comprensión de los mecanismos evolutivos. Pero, en muchos aspectos, la obra del monje se adelantó a su tiempo. Que sus resultados no lograran tomar al asalto el mundo científico no sólo se debe a que Mendel llevara una vida retirada. En la década de 1860, la ciencia no estaba preparada para comprender la existencia de «partículas» de herencia (lo que hoy llamamos genes). Los genes, la maquinaria de la evolución, actúan en el nivel inferior de la organización de la vida, en el corazón de las células. Pero cuando Mendel efectuó sus descubrimientos nadie sabía gran cosa sobre las células, cómo colaboran para producir un organismo ni cómo se desarrolla un ser pluricelular, uno cualquiera de nosotros, a partir de una sola célula: un huevo, u óvulo fecundado. Esos avances del conocimiento se lograron en el siglo XX, redescubriéndose entonces las leyes de la herencia de Mendel y situándose en el contexto adecuado. No obstante, puesto que las leyes deducidas por Mendel aportan la clave fundamental de la comprensión de las ideas darwinianas sobre la selección natural, resulta una coincidencia especialmente grata que el sitio indicado para ubicar una descripción histórica de la obra de Mendel sea, precisamente, inmediatamente después del mayor trabajo de Darwin.

Sólo existe una biografía de ese «oscuro monje de Moravia», la *Vida de Mendel* de Hugo Iltis, publicada originalmen-

te en alemán en 1924. Afortunadamente se trata de una excelente biografía; la falta de otras se debe sobre todo a que el material histórico disponible es escaso (más aún hoy que en la década de 1920) y resulta difícil que nadie logre mejor trabajo de organización y presentación de los apuntes existentes que ese. Iltis nació en Brünn (hoy Brno), ciudad ligada al monasterio agustiniano donde Mendel pasó la mayor parte de su vida; cuenta que, siendo aún escolar, leyó la clásica monografía de Mendel en la biblioteca del museo, sin intuir en absoluto su importancia. A principios de la década de 1900, cuando los trabajos y el nombre de Mendel adquirieron fama, Iltis empezaba a ser científico por derecho propio. Tras doctorarse enseñó en Brünn, cumpliéndose finalmente su deseo de ser el biógrafo de Mendel.

LA JUVENTUD DE MENDEL

Aun cuando sólo las menciona de pasada, las dificultades con que se tropezó Iltis para encontrar material biográfico resultan, a la vez, importantes e interesantes. Como relata Iltis, «dada su condición de clérigo, debía [Mendel] ser extremadamente cauteloso en la expresión de sus ideas filosóficas». Mendel nunca llevó diarios; sus cartas revelan poco acerca del hombre que había en su interior; por otra parte, cumpliendo estrictamente con sus votos, rehuyó toda relación con las mujeres. Hoy parecería extraño que alguien interesado por la ciencia se hiciera monje (y no un monje cualquiera, pues llego a abad del monasterio). Pero ni siquiera para la generación de Iltis resultaba extraña esa conducta; a mediados del siglo pasado, y en el corazón de Europa, esa carrera parecía aún menos excepcional.

En aquellos tiempos, y en aquel lugar, la religión constituía aún una porción importante de la vida diaria. La Moravia del siglo XIX no se encontraba en la avanzadilla del progreso. La región no tiene hoy identidad política, y también era escasa entonces, pues se encuentra entre las fronteras de lo que actualmente son Polonia, Checoslovaquia y las dos Alema-

nias; algunos fragmentos del territorio han cambiado su adscripción política varias veces a lo largo de los últimos doscientos años. Para el hijo de una modesta familia de agricultores, nacido en 1822 en la pequeña aldea de Heinzendorf, la creencia religiosa constituía algo prácticamente incuestionable, y la carrera de clérigo le proporcionaría la única posibilidad de dedicar su vida al estudio.

El joven Mendel, bautizado Johann, tuvo la fortuna de asistir a los cursos elementales de ciencias que se impartían en la escuela de la localidad. Pese a no estar incluidos esos estudios en el plan oficial estatal, se dictaban en los pueblos de la zona a instancia de la señora del lugar, la condesa de Waldburg. Su entusiasmo no hizo sino crecer ante los relatos de dos jóvenes de la aldea que asistían a la escuela superior en Leipnik, municipio situado a unos 20 kilómetros de distancia. Alentado por su madre y un maestro de la localidad, Mendel siguió ese mismo camino en 1834. En los años siguientes, una serie de brillantes informes animó a sus padres a seguir esforzándose en reunir el dinero suficiente para costear las tasas académicas. Sin embargo, acabada la escuela superior en 1840, pocas eran las perspectivas de que Mendel prosiguiera una vida dedicada al estudio. Su padre había sufrido en 1838 un grave accidente, viéndose obligado a vender la hacienda. Mendel ingresó en el Instituto Filosófico de Olmötz, pero apenas disponía de medios; enfermizo, hubo de abandonar el preceptivo examen en 1841. Sólo gracias a la ayuda prestada por su hermana menor, Theresia, que renunció en su favor a la parte del modesto patrimonio familiar que le correspondía, pudo presentarse de nuevo el curso siguiente. Sin disponer más que de unos magros fondos y lo que le rentaban las clases particulares que impartía logró completar sus estudios de filosofía.[10]

---

[10] La fraternal devoción de Theresia no quedó sin recompensa. Más tarde proporcionaría Mendel ayuda a sus tres hijos. A su vez, dos de los sobrinos. Alois Schindler y Ferdinand Schindler, aportaron parte del material que utilizaría Iltis en su biografía.

Aun así, en 1843 sólo le quedaba a Mendel un camino para proseguir sus estudios. Necesitaba seguridad, una profesión que le permitiera eludir la preocupación de tener que ganarse la vida. La única elección que le quedaba era el sacerdocio y, a su debido tiempo, recomendado por uno de sus profesores del Instituto Filosófico, ingresó en los agustinos de Brünn, hoy parte de Checoslovaquia. Empezó el noviciado el 9 de octubre de 1843, tomando el nombre de Gregor.

Brünn era la capital de Moravia y, su monasterio, un foco cultural cuya influencia se extendía a toda la región. Pocas eran, sin embargo, las oportunidades que se le brindaban a un novicio para participar de ella. Considerado siempre de excepcional diligencia y de excelente conducta, se dedicó varios años a los estudios de teología. Ante la muerte, en esos años, de algunos monjes de más edad, Gregor Mendel se ordenó subdiácono el día de su vigésimo quinto aniversario, el 22 de julio de 1847, diácono el 4 de agosto y sacerdote ordinario dos días después, y ello pese a no acabar formalmente sus estudios de teología hasta el 30 de junio de 1848. Sin embargo, fracasó como cura de parroquia, por lo que no pudo más que encantarle que, en septiembre de 1849, se le ofreciera la oportunidad de enseñar en la escuela superior de Znaim, una ciudad del sur de Moravia.

Parece que Mendel fue un buen maestro, pero nunca alcanzó la calificación requerida en aquellos tiempos. Cuando se presentó al examen preceptivo, en 1850, fracasó estrepitosamente; señalaron los examinadores que, «sin carecer de laboriosidad ni de talento», no mostraba experiencia suficiente ni había tenido oportunidad de adquirir un conocimiento exhaustivo de las materias. En su opinión, siempre y cuando se le ofreciera esa oportunidad de estudio, podría llegar «a ejercer al menos de profesor de escuelas elementales». Ante tan poco entusiasta recomendación, el prelado de Brünn decidió mandar a Mendel a formarse en la Universidad de Viena, a la que asistió desde 1851 hasta 1853. En mayo de 1854 ya enseñaba en la Escuela Moderna de Brünn, centro técnico fundado un año antes, donde permaneció de profesor «suplente» hasta 1868, sin llegar nunca a superar el examen que le

habría permitido el acceso a la plantilla de número, pese a presentarse a él al menos en otra ocasión, en 1856. Casualmente, ese año (contaba entonces 34 años de edad) señalaría el comienzo de los principales trabajos de Mendel, que desarrolló hasta 1871. Luego, elegido prelado de la comunidad agustina de Brünn en 1868, sus obligaciones no le dejaron ya tiempo para realizar investigaciones de importancia.

LOS GUISANTES DE MENDEL

El interés de Mendel por la ciencia rayaba en la pasión, algo contemplado aún con recelo por muchos de sus iguales y superiores de la iglesia de entonces, por lo que debía ir con pies de plomo en su trabajo. Durante algún tiempo crió ratones, cruzándolos y observando cómo se transmitían sus diversas características de una a otra generación; quizá porque no se tratara más que de un entretenimiento, o quizá, como sugiere Iltis, porque esos experimentos con animales superaban lo tolerado por el espíritu religioso, el hecho es que no duraron mucho. Cualquiera que fuera la razón, volvió a la botánica a la hora de realizar su decisiva serie de experimentos (algo no sorprendente en un hijo de agricultores, que había observado en la práctica el valor del cruzamiento entre vegetales). Vale la pena señalar también que esos ensayos los empezó tres años antes de aparecer *El origen* y que, si bien Mendel leía con afán la bibliografía científica de su época, haciéndose con toda obra de Darwin en cuanto se publicaba, había recorrido ya un buen trecho en dirección a sus propios descubrimientos antes de que vieran la luz los trabajos del científico británico. A mediados de la década de 1850 poseía ya una sólida formación científica, la seguridad que le faltó en su juventud y suficiente tiempo libre para dedicarse a su investigación en el jardín del monasterio.

Sin embargo, la mera oportunidad no habría bastado para que Mendel realizara el progreso efectuado en los siete años siguientes a 1856. También poseía aquella capacidad para el trabajo duro que se cita en todos los informes redactados

sobre él, tanto de estudiante como de novicio, y una diligente y cuidadosa dedicación al estudio. Con todo y con ello, el mayor logro de Mendel constituyó, más aún de lo que suele considerarse, una avanzadilla de la ciencia del siglo XX; lo importante no fue el descubrimiento de hechos aislados, sino el proceso lógico por el cual, para dar explicación de ellos, se interrelacionan los hechos, tanto entre sí como con la teoría general. Mendel buscó relaciones *estadísticas* entre la descendencia de las plantas empleadas en sus experimentos, proporciones numéricas que asentaran el análisis de la herencia sobre cimientos matemáticos sólidos. Utilizó muchas plantas, para obtener valores estadísticos fiables, y puso el máximo cuidado en no mezclar las semillas de los diversos híbridos, de modo que el seguimiento de las influencias de la herencia no se limitara a una generación, sino que se extendiera a muchas más. Esa atención al detalle y un enfoque genuinamente «científico» aparecen en toda la obra de Mendel.

Pero concentrémonos ahora en los principales trabajos que, en última instancia, le darían fama: el estudio de la hibridación de plantas de guisante. Mendel eligió ese vegetal con sumo cuidado. Había efectuado ensayos con otros varios y comprobó que el guisante se ajustaba de forma ideal a sus necesidades. En primer lugar, disponía de variedades que se venían cultivando desde hacía años para asegurar que eran líneas puras, «razas puras». En segundo lugar, necesitaba un tipo de vegetal que el experimentador pudiera fecundar fácilmente; extirpando los estambres de las plantas de guisante antes de que maduraran evitaba la autopolinización, y para fecundarlas no tenía más que cepillarlas con estambres de otra planta, que así soltaban el polen. Por último, fue consciente de la importancia de limitarse a estudiar sólo pares de características claramente distinguibles. En vez de intentar de un golpe la explicación de toda la variedad que se observa entre las plantas, abordó el análisis paso a paso, estudiando la presencia, en los guisantes, de pares de propiedades muy conspicuas. Algunos tienen la flor púrpura y otros blanca; los hay de semilla amarilla y en otros es verde; hay guisantes rugosos y

los hay lisos. En conjunto estudió siete pares de características.

Mendel empleó cepas puras, dotadas de rasgos que podían distinguirse sin ambigüedad alguna. Sometió a análisis todas las combinaciones posibles (cruzó madres «rugosas» con padres «lisos», madres «lisas» con padres «rugosos», la descendencia entre sí y con los progenitores, etcétera) y estudió los resultados cuidadosamente en términos estadísticos, combinando los resultados de muchas plantas para asegurar la fiabilidad. Esas son las características que hicieron sobresalir a sus resultados. Mendel empleó siete años en completar sus ensayos con guisantes; en 1863 prácticamente los había concluido, y sus resultados pueden hoy resumirse en términos sencillos.

Veamos un ejemplo. Mendel tomó plantas procedentes de linajes que siempre producían semillas verdes y plantas de linajes que siempre las daban amarillas y las cruzó cuidadosamente. Si la herencia se asentara, en la naturaleza, sobre una transmisión mezclada de los caracteres, la descendencia la formarían guisantes de un color intermedio. De hecho, todas las semillas producidas eran amarillas, pero al sembrarlas y dejar que las plantas nacidas de ellas se autopolinizaran de forma natural, la progenie no era uniforme. En esta última generación (los «nietos» de las dos cepas puras originales) tres cuartas partes de las semillas eran amarillas y una cuarta parte verde (las cantidades reales de los experimentos de Mendel fueron de 8.023 semillas de guisante, de ellas 6.022 amarillas y 2.001 verdes. En cada vaina había cinco o seis semillas amarillas y dos o tres verdes). Mendel sembró entonces esos guisantes y analizó también su progenie. En esta ocasión, los guisantes verdes produjeron una descendencia también verde en su totalidad, pero de los amarillos obtuvo unas proporciones más complejas. De 519 semillas amarillas, 166 engendraron plantas cuyas vainas sólo tenían guisantes

amarillos; el resto produjo un patrón igual al anterior: amarillo y verde en una proporción de 1 a 3.[11]

A partir de esos estudios, y de los trabajos sobre las restantes seis características que analizó, Mendel elaboró una hipótesis sencilla. Cada propiedad (en este caso el presentar color amarillo o verde) corresponde a un carácter del que es portador el guisante. Ese carácter, que hoy denominaríamos gen, debe encontrarse por partida doble en cada guisante, y de tal modo que una forma del carácter, o gen, domine sobre la otra, que se conocerá por recesiva. Si denominamos A al gen que da amarillo y a al que da verde (en la actualidad esas dos variantes del mismo gen se conocen por alelos), entonces un guisante amarillo de raza pura se representará simbólicamente por AA; el guisante verde de raza pura será aa. Razonó Mendel que, al cruzarse ambos, las semillas obtenidas heredarían una versión del carácter (un alelo) de cada progenitor. Los guisantes de la primera generación, que eran todos ellos amarillos, pueden simbolizarse por Aa; su coloración respondía a que el alelo A dominaba sobre el contrario, el alelo verde, a.

---

[11] De hecho, las cifras publicadas por Mendel se aproximan tanto a la proporción de 1:3 que parecen demasiado buenas para tomarlas por ciertas. Algunos matemáticos de nuestro siglo han calculado que, disponiendo de una «muestra» de tan sólo un millar de guisantes, la probabilidad de que Mendel obtuviera unos resultados que cuadraran con tanta precisión con la proporción «correcta» era de uno a 10.000. Esto es, si hubiera realizado el mismo experimento 10.000 veces, sólo una habría obtenido exactamente los valores que publicó. Otros interpretan las estadísticas de modo distinto, y sugieren que a Mendel sólo se le puede culpar de la desviación que constituye asignar los guisantes dudosos (¿es amarillo este ejemplar verde-amarillento, o acaso es verde?) a la categoría que les «correspondería» según le dictaban sus años de trabajos. Resulta hoy imposible obtener pruebas del caso, pero cabe la sospecha de que Mendel «dirigió» sus resultados.
Sea como fuere, a partir de 1900 se han realizado multitud de experimentos de ese tipo y se ha establecido con gran precisión el patrón de comportamiento citado por Mendel. Nunca podrá responderse la interesante cuestión de si Mendel superó la estrecha línea que separa el sacar lustre a los datos obtenidos, para dar más énfasis a sus pruebas, y la comisión de un verdadero fraude, y no tiene más trascendencia que la académica, puesto que las pruebas reunidas en favor de la herencia «mendeliana» son hoy abundantes y abrumadoras.

Así pues, sólo uno de los alelos del par se expresaba en la apariencia del guisante.

¿Qué ocurre, sin embargo, al cruzar entre sí la descendencia? Las nuevas plantas heredan un alelo de cada progenitor. La mitad de ellas hereda A de uno y a del otro (puesto que aquí tanto da Aa que aA); una cuarta parte hereda a de ambos (son, pues, aa) y la cuarta parte restante recibe de los progenitores dos A (esto es, son AA). Sabemos ya que las semillas AA son amarillas y, las aa, verdes. Pero también son amarillas las Aa, puesto que ese color es dominante. De ese modo, en esta segunda generación, las tres cuartas partes (la mitad y un cuarto) son amarillas y una cuarta parte verde. Análisis estadísticos semejantes explican las proporciones entre los tipos de guisante que aparecen en las generaciones siguientes.

La obra entera de Mendel apuntaba hacia las mismas conclusiones, que se encuentran en el núcleo de la moderna interpretación de la evolución. Además de estudiar características individuales comparó híbridos más complejos, como los obtenidos por cruzamiento entre plantas de semillas rugosas y amarillas y plantas con semillas lisas y verdes; constató que las distintas características se heredaban de forma independiente. Sus trabajos establecieron que los organismos que se reproducen sexualmente se «construyen» de acuerdo con leyes determinadas por los genes. Todo individuo porta una doble dosis de genes, dos alelos para cada factor que se esté describiendo, aunque puede que sólo uno de ellos resulte eficaz a la hora de determinar la estructura del organismo. Ese punto, de la mayor importancia, distingue el genotipo, el «manual» de instrucciones del material genético, del fenotipo, el aspecto físico general de un organismo. El todo no es la suma de las partes, puesto que algunas de éstas se desconocen. Los guisantes de coloración amarilla tanto pueden tener genotipo Aa como aa, mientras que los verdes son siempre de genotipo aa, en lo que se refiere a esa característica en particular. Sin embargo, el genotipo Aa *no* produce guisantes de color intermedio, o a rayas verdes y amarillas, como sugeriría la noción de herencia mezclada.

Cuando los organismos sexuados se reproducen, los gametos (polen y óvulos en los vegetales y espermatozoos y óvulos en los animales) contienen cada uno de ellos un solo juego de genes, habiéndose segregado al azar un alelo de cada gen del genotipo progenitor en cada gameto. El óvulo *fecundado*, huevo o semilla, obtiene así una dotación doble completa de genes: un juego procedente de cada progenitor. No obstante, y esa puntualización es de la mayor importancia evolutiva, el genotipo resultante no tiene por qué ser idéntico al de alguno de los progenitores, y en la práctica no lo es, atendiendo al enorme número de características que constituyen el fenotipo global de la mayoría de organismos.

Todo organismo (todo fenotipo) se entiende ahora como el producto de un gran número de genes, que colaboran, y en ocasiones se oponen mutuamente, para producir la forma global. No existen formas intermedias en el nivel génico (Mendel nunca encontró formas intermedias de color entre los tonos de amarillo y verde con que comenzó sus trabajos). Sin embargo, del matrimonio entre un hombre alto y una mujer baja pueden nacer hijos de talla intermedia, puesto que la reunión de muchos genes determina la mezcla del fenotipo y su efecto conjunto puede manifestarse en un valor situado entre el de los padres. No son en absoluto comunes los sistemas de genes indiscutiblemente dominantes y recesivos y, en ese sentido, la obra de Mendel se refiere a casos especiales. No se trató de un hecho afortunado; si bien no tenía idea de la existencia de características dominantes y recesivas al iniciar sus investigaciones, precisamente esas características hacían de los guisantes lo que son, y condujeron a Mendel a elegirlos para sus estudios. Las propiedades que dotaban a los guisantes, en lo que atañe a su fenotipo, de cualidades ideales para la experimentación se derivaban de los genotipos de la planta. Sólo gracias a interpretar primero esos casos especiales pudieron los biólogos aventurarse a una interpretación más general de la herencia y la evolución.

En febrero de 1865 Mendel presentó sus resultados ante la Sociedad para el Estudio de las Ciencias Naturales, de Brünn. Su audiencia no quedó especialmente impresionada; especula Iltis que quizá la reunión de matemática y botánica les resultara incomprensible y algo repugnante a los miembros de la sociedad, todos ellos buenos científicos, pero adscritos a la vieja escuela de la filosofía natural. La cuidadosa planificación de Mendel, el ensayo de un modelo específico de realidad por medio de una serie de experimentos elaborados a partir de razonamientos lógicos y el análisis matemático de los resultados parecerán naturales a los científicos de hoy pero, en la década de 1860, resultaban incomprensibles a la mayoría de los hombres de ciencia. Precisamente las características que nos permiten reconocer en el siglo XX el genio de Mendel le aislaban en el XIX.

Con todo y con ello, la comunicación de Mendel se publicó puntualmente, en 1866, junto con el resto de trabajos presentados a la Sociedad, en los *Proceedings* correspondientes a aquel año. Como era rutinario, se enviaron copias del volumen anual a más de otras cien sociedades similares, que a su vez mandaban regularmente los suyos a Brünn. Así, la importante comunicación de Mendel, donde exponía con claridad sus hallazgos, llegó a las bibliotecas académicas de Londres y París, Viena y Berlín, Petersburgo (ésa era entonces su denominación), Roma y Uppsala. Nadie advirtió su importancia; pocos la leyeron. Pero no escapó a la atención de las autoridades eclesiásticas de Moravia: una sombra se posó temporalmente sobre Mendel en los medios episcopales, que le tildaron (y en ello llevaban razón) de darwinista. Refrenándose, Mendel se retiró a su trabajo monástico; fueron grandes el éxito logrado en su comunidad y los honores recibidos, pero nunca intentó promocionar sus ideas científicas. Murió en 1884. Al redescubrirse su comunicación, menos de veinte años después, varios de los científicos que con afán revolvieron los estantes de la biblioteca en busca de los *Proceedings* de la Sociedad para el Estudio de las Ciencias Naturales co-

rrespondientes a 1866 descubrieron que el pliego donde aparecía la comunicación de Mendel estaba aún sin guillotinar.

A posteriori no sorprende el poco impacto inmediato de la obra de Mendel. *Sí* sorprende que nunca escribiera a Darwin acerca de sus trabajos, y resulta interesante especular sobre el desarrollo que habría seguido la interpretación de la evolución en la segunda mitad del siglo pasado si Darwin hubiera leído la contribución de Mendel. Quizá Mendel no quiso poner en peligro su seguridad exponiendo directamente a Darwin, sus ideas. Puede incluso que, aun si Darwin hubiera leído el trabajo, no se hubiese alterado sustancialmente el curso de la historia científica. El problema real, en lo que atañe a la aceptación de esas ideas por parte de los contemporáneos de Mendel, era que la biología debía aún efectuar alguna observación directa de los posibles mecanismos de funcionamiento de la herencia mendeliana. La teoría del monje era abstracta, se basaba en el razonamiento matemático. Dio nombre a «factores» invisibles, indetectables, que habrían de controlar la herencia. El momento y lugar adecuados para esa teoría se encontraban *después* de que la microscopía alcanzara el desarrollo suficiente para estudiar el funcionamiento interno de la célula y para revelar la existencia de los componentes celulares denominados cromosomas.

Para entender por qué encajaron, en última instancia, las ideas de Mendel en el contexto general del progreso científico habrá que dar un paso atrás, en sentido cronológico, y descubrir cómo empezaron los biólogos a comprender la estructura del organismo, la naturaleza de las células y, por fin, la estructura de éstas. Al hacerlo, sin embargo, convendrá recordar exactamente lo que descubrió Mendel; cinco puntos que, como se verá, están directamente relacionados con la estructura íntima de la vida.

1. Todo carácter físico de un organismo se corresponde con un factor hereditario.
2. Los factores se presentan a pares.
3. Cada progenitor transmite un factor, y sólo uno, de cada par a todos y cada uno de los descendientes.

4. Los dos factores de cada par tienen igual probabilidad (en sentido estadístico estricto) de transmitirse de esa forma a cualquier descendiente.
5. Algunos factores son dominantes, mientras que otros son recesivos.

Lo que se deriva de esas ideas abstractas, y confiere realidad física a los factores de Mendel, que hoy denominamos genes, nos lleva a otro tema, a la célula.

LA CÉLULA

Con la invención del microscopio, en el siglo XVII, empezó a comprenderse la estructura que subyace a los seres vivos. En la década de 1660 Robert Hooke publicó una descripción de sus observaciones de tejidos vegetales al microscopio; acuñó el término de célula refiriéndose a las cavidades, separadas por paredes, que advirtió en cortes finos de corcho. No obstante, la teoría celular, en su formulación moderna, es obra del siglo XIX; se desarrolló a medida que la interpretación de la naturaleza de la vida fue amoldándose a la influencia ejercida por los nuevos hallazgos y, especialmente, gracias a la mejora de las observaciones microscópicas. Por fin, en 1838, Matthias Schleiden, botánico alemán, propuso que todos los tejidos vegetales se componían de células y, un año más tarde. Theodor Schwann extendió la teoría a los tejidos animales, defendiendo que *todas* las formas de vida se organizan en células. Schwann desarrolló su hipótesis durante la década de 1840. Señaló que la célula representaba la unidad básica de vida, que cada célula disponía de todos los atributos de la vida y que, en última instancia, todos los órganos de los seres vivos, sin importar lo que a escala macroscópica pudieran diferir en forma y función, estaban compuestos por células. El huevo de un animal o la semilla de una planta se entendían por primera vez como células aisladas capaces de reproducirse a sí mismas, dividiéndose y creciendo para generar más células, que se organizarían en la forma adulta. La vida no podía ya entenderse como cierto misterioso atributo

del organismo entero, sino como una propiedad compartida hasta por la más humilde de las células.

«Toda célula», escribió Schleiden, «lleva una doble vida; una es independiente, corresponde a su desarrollo; la otra es intermediaria, puesto que se ha convertido en una porción integrada en un vegetal.»[12] Lo mismo vale para los animales; como lo expresó Schwann, el organismo es un «estado celular», en el cual «cada célula es un ciudadano».

Durante algún tiempo, los biólogos dudaron del origen de las células. A partir de sus primeras observaciones, Schleiden llegó a creer que las células crecían cual cristales, por medio de algún tipo de generación espontánea, levantando la estructura celular a partir de un núcleo central. La verdadera trascendencia de la teoría celular no se valoró hasta 1858, cuando los estudios de Rudolf Virchow demostraron que jamás podía aparecer una célula de manera espontánea. Dondequiera que exista una célula, señaló Virchow, debe haber existido otra antes. De igual forma que los animales sólo nacen de otros animales y que las plantas siempre proceden de la semilla de otras, también las células se forman únicamente por división de otras células. No hay creación de vida en la Tierra actual: toda célula viva desciende, siguiendo una línea sin solución, de algún remoto ancestro del pasado geológico lejano. Sin duda debió originarse en algún lugar la primera célula, o células. No obstante, a partir de 1858 no cabía misterio alguno acerca del origen de la «vida» de cada nuevo animal o vegetal: podían entenderse todos ellos como la suma de aquellas células ciudadanas y, cada célula, dotada del sello de la vida.

Virchow tuvo conciencia de la verdadera naturaleza de las células el mismo año en que se presentó a la Sociedad Linneana la comunicación conjunta de Darwin y Wallace, un año

---

[12] Las citas proceden de *Schwann and Schleiden Researches,* trad. H. Smith. Sociedad Sydenham. 1847 François Jacob discute en mayor detalle el desarrollo del concepto de célula en *La lógica de lo viviente:* he seguido aquí su tratamiento Véase también *Great Experiments in Biology,* dirigido por M L Gabriel y S. Fogel. Prentice-Hall. Nueva York. 1955.

antes de publicarse *El origen.* Empezaban a encajar las piezas del rompecabezas; pero habría que esperar a la siguiente generación de científicos, educados en el conocimiento de la teoría celular y de las ideas evolucionistas, para sondear la célula y empezar a comprender los mecanismos de la vida y la reproducción.

En palabras de François Jacob, «con la célula, la biología descubrió su átomo».[13] El estudio de la vida se transformó en el estudio de las células. En esencia, todas son iguales. Suelen tener tamaños comprendidos entre los 10 y 100 micrómetros y vienen a ser una bolsa de fluido limitada por una tenue membrana de grosor inferior a una centésima de micra. Las células que más nos interesan son las que componen la estructura de las plantas y de los animales similares a nosotros, y todas ellas poseen un núcleo central, oscuro. En aislamiento muestran tendencia a adoptar una forma esférica, como de pompas de jabón y, como éstas, se aplastan y alargan en formas diversas al situarse entre sus vecinas. La pared celular, o en su caso la membrana, confiere a cada célula entidad propia, manteniéndola unida, pero permite la entrada y salida de productos químicos de acuerdo con sus necesidades. El misterio de la vida es cómo la fusión de una célula excepcionalmente grande, el óvulo, con otra menor, el espermatozoo, se traduce en una nueva que, atravesando una serie de complejos estadios, se divide, primero en dos, luego en cuatro y finalmente en un gran número de células, y ello no de manera aleatoria, sino según una sucesión de fases en las que se originan pliegues, protuberancias e indentaciones, que van desarrollándose a medida que crece el conjunto celular hasta adquirir la forma que corresponde al adulto.

En la segunda mitad del siglo XIX los biólogos pudieron comprobar con sus propios ojos, ayudados por el microscopio, que el óvulo fecundado, el huevo, no contenía ningún ser humano en miniatura, ni gallina o gato alguno, listo para manifestarse y desarrollarse por simple crecimiento. Observa-

---

[13] Véase *La lógica de lo viviente.* Edit Laia. Barcelona. 1977

ron los estadios del desarrollo, desde el mismo comienzo: un programa controlado que seguía claramente algún plan maestro. ¿Cuál era ese plan y en qué lugar del huevo se ocultaba?

CROMOSOMAS

Todo organismo comienza siendo una unidad de la generación precedente; en las especies de reproducción sexual, como la nuestra, el establecimiento de la unidad elementa! requiere la participación de dos miembros de la generación anterior. No constituye misterio alguno por qué los hijos se parecen a los padres, puesto que la progenie se desarrolla a partir de una verdadera porción de los progenitores. También la variedad, tan importante en la evolución, debe introducirse en ese estadio, durante la mezcla de la información hereditaria de los padres para constituir el óvulo fecundado (igual ocurre, desde luego, en los vegetales, pero nos centraremos aquí en los animales, en particular en los seres humanos).

Poco debe sorprender que, a partir de mediados del siglo pasado, la nueva ciencia de la citología, el estudio de las células, se concentrara en la división y reproducción celulares. Muchos autores, a lo largo de también muchos años, investigaron sus detalles, pero para satisfacer el objetivo de nuestro relato bastará resumir con gran sencillez los avances fundamentales. El hallazgo capital corresponde a Walther Flemming, anatomista alemán que, en 1879, descubrió que los colorantes empleados por los citólogos para poner de manifiesto la estructura intracelular los captaban con gran intensidad ciertas estructuras filamentosas, que se visualizaban con claridad durante el proceso de la división celular. Flemming denominó «cromatina» a ese material que absorbía el color con tal facilidad; después de 1888, a los filamentos solía denominárseles cromosomas y, a otros fragmentos y porciones de la célula, cromátidas, cromoplastos, cromospiras, etcétera. Provocando la muerte de las células en diversos estadios de la división, tiñéndolas con colorantes y examinando al microscopio las preparaciones, Flemming descubrió el patrón y la

secuencia de cambios que se dan en las células a lo largo del proceso de división normal, proceso que dio en denominar mitosis.

Todos los seres vivos crecen porque las células se dividen y multiplican de esa forma. Muchos organismos, según sabemos hoy, no existen más que en formas unicelulares, y no conocen otro tipo de vida. Esas células absorben materiales de su entorno, los transforman en estructura propia, crecen hasta alcanzar cierto tamaño y se dividen en dos células hijas idénticas que, a su vez, repiten el ciclo. Los organismos pluricelulares emplean ese mismo proceso de división celular para crecer y reparar lesiones o tejidos desgastados. Se da en nuestros cuerpos en todo momento, y transcurre como sigue.

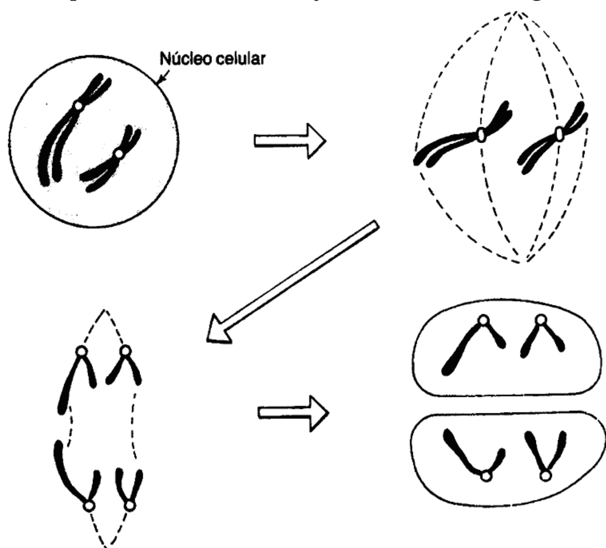


Figura 2.1 División mitótica de una célula.

Cuando una célula inicia la fase de actividad que habrá de conducirla a dividirse, el primer acontecimiento visible es que el contenido de su núcleo, oscuro, se dispone en estructuras filamentosas, los cromosomas. En realidad, sabemos hoy que, antes de visualizarse los cromosomas, en el núcleo se ha re-

gistrado otra fase de actividad, durante la cual la maquinaria celular ha duplicado todos los cromosomas. Al hacerse visibles, los cromosomas aparecen al microscopio como pares de filamentos idénticos, cromátidas, comprimidos uno contra el otro en sentido longitudinal, pero enlazados físicamente sólo en un punto, el denominado centrómero. En la siguiente fase mitótica, los cromosomas parecen acortarse y engrosarse, enrollándose sobre sí mismos. Seguidamente, cuando desaparece la separación entre el núcleo y el resto de la célula, se desarrolla una estructura en forma de huso, formada por finísimos tubos: se extiende de un lado a otro de la célula, de un «polo» a otro. Los extremos del huso coinciden con unas estructuras denominadas centríolos. Los centrómeros de los cromosomas se enlazan a la porción media del huso (el «ecuador», por seguir con la analogía), y los túbulos que lo componen tiran de ellos. Se dividen en dos los centrómeros y se alejan del ecuador, separando las cromátidas, de modo que a cada polo de la célula, a cada centríolo, va a parar una cromátida de cada par. Las cromátidas constituyen ya cromosomas por derecho propio. Desaparece el huso, se forma una nueva membrana nuclear alrededor de cada juego de cromosomas, se escinde la célula por su porción central y los cromosomas se difuminan y de nuevo se toman indistinguibles, integrándose en un nuevo núcleo celular en cada hija; se han generado dos nuevas células, ambas dotadas de un juego completo de cromosomas idénticos a los de la célula madre. Por regla general, el proceso dura alrededor de diez minutos (véase la figura 2.1).

Durante la mitosis se copia y transmite la dotación cromosómica entera. Se explica así que cada una de las células hijas disponga de un juego de cromosomas. No cabe duda de que los cromosomas deben resultarles importantes a las células; poco se tardó en advertir que ese material nuclear debía proporcionar la guía, los planos del funcionamiento de la célula. La cuestión verdaderamente importante en la mitosis es que produce copias sumamente fieles. De hecho, resulta imposible distinguir cuál de las dos células es la original y cuál la copia;

ambas son hijas de un solo progenitor. Sin embargo, no podía ser ésa la única forma de división celular.

August Weismann, zoólogo de Freiburg, Alemania, avanzó la idea de que las células germinales de los animales (óvulos y espermatozoos) debían requerir algún atributo esencial de vida, que se transmitía de una generación a otra. Publicó sus ideas en forma de libro en 1886, denominando germoplasma a ese misterioso «algo», para distinguirlo de las células comunes, las que constituyen el somatoplasma. A principios de la década de 1890 Weismann dedujo que el material hereditario debía hallarse en los cromosomas, colocándose así la primera piedra de la moderna interpretación de la herencia. En muchos aspectos, sus nociones eran vagas. Pocas eran las pruebas en que fundamentarse. Pero Weismann atinó en un punto fundamental. Si se mezclaran en el óvulo fecundado las substancias hereditarias (los cromosomas) de ambos progenitores, habría de contener aquél doble cantidad de material hereditario que éstos. Al sucederse las generaciones, el volumen de substancia hereditaria se multiplicaría hasta valores imposibles. La única solución, entendió Weismann, consistiría en que los gametos se elaboraran siguiendo un proceso especial, un procedimiento de división en el cual se redujera a la mitad la cantidad de material hereditario, los cromosomas. Tal proceso de división reductora se denomina meiosis; pese a que al hacerlo nos adelantamos algo a la estricta sucesión cronológica de los hechos, la describiremos aquí, junto a la mitosis.

En los órganos especiales asociados a la producción de gametos (en los machos testículos y en las hembras ovarios), las células atraviesan un proceso de división radicalmente distinto del de la mitosis. Cuando la célula madre inicia su actividad, los cromosomas se copian y se toman visibles, igual que ocurre en la mitosis. En un organismo cualquiera se aprecia igual número de cromosomas que durante el estadio equivalente de la mitosis, pero aquí todos mantienen su integridad, no están divididos en dos filamentos. Los cromosomas se alinean en parejas de tamaño muy semejante {las células siempre tienen un número par de cromosomas, aun cuando el

número varía considerablemente entre organismos) y se escinden, ahora sí, en dos cromátidas, sujetas por un breve segmento. Constituye entonces el cromosoma una maraña de cuatro filamentos; siguiendo un proceso muy similar a la fase equivalente de la mitosis se forma un huso y las hebras se separan. La diferencia fundamental entre ambos tipos de división es que en la mitosis los centrómeros se dividen y las cromátidas se separan, mientras que, en la meiosis, los dos filamentos de cada cromosoma original se mantienen juntos (no se divide el centrómero), y se separan los cromosomas. Sin embargo, como se verá, algo les ha ocurrido antes de separarse.

Tras la división, las dos células hijas recién formadas atraviesan una subsiguiente fase divisoria, similar a la mitosis, pero en la que no se registra duplicación de los cromosomas; se obtienen así cuatro células, cada una dotada con la mitad del complemento original de cromosomas, tal y como predijera Weismann. En los machos, tres de esas cuatro células suelen convertirse en espermatozoos; en las hembras, sólo una de las cuatro se desarrollará en óvulo (véase la figura 3.1).

La diferencia esencial entre ambos procesos de división es que la mitosis produce copias exactas de células dotadas de juegos completos de pares de cromosomas, esto es, células diploides, mientras que de la meiosis se obtienen células dispares y que sólo poseen un cromosoma de cada tipo: células haploides. Al reunirse y fundirse dos células haploides (óvulo y espermatozoo) se engendra una célula diploide normal, que contiene un doble juego de cromosomas. Para quien conozca la obra de Mendel las implicaciones resultan obvias. Las parejas de cromosomas se segregan; en el nuevo individuo se reúnen un representante de cada una de las pareja de cromosomas paternos. Poco hay que avanzar para advertir la relación que guardan los factores mendelianos con los cromosomas; en efecto, tras el redescubrimiento de Mendel no tardó mucho en darse ese paso.

A finales del siglo XIX los biólogos conocían la existencia de los cromosomas y sospechaban el papel que podía corresponderles en la herencia. Varias teorías pretendían explicar su mecanismo de acción; el procedimiento lógico de ponerlas a prueba era realizar el tipo de experimentación llevada a cabo por Mendel más de 35 años antes. No sorprenderá, por tanto, que en los primeros años de nuestro siglo varios investigadores efectuaran esa clase de ensayos, ni que se valieran para ellos precisamente de plantas de guisante, y ello por las mismas razones por las que tan útiles le resultaron a Mendel esas plantas. El «redescubrimiento» de Mendel se produjo en marzo de 1900, al publicar el holandés Hugo De Vries dos artículos sobre hibridación vegetal.

Uno de los trabajos, muy breve y escrito en francés, no contiene mención directa alguna de Mendel, si bien los resultados numéricos que aporta coinciden exactamente con las proporciones mendelianas de la herencia. El otro, largo y aparecido en una revista alemana, profundiza más en los aspectos teóricos que subyacen a sus trabajos. También ofrece el debido reconocimiento a Mendel y, al referirse a su obra clásica, afirma que «esta importante monografía se cita tan poco que ni yo mismo me familiaricé con ella hasta haber concluido la mayoría de los experimentos, y haber deducido de forma independiente las propuestas anteriores».[14] Si De Vries debió sentirse en cierto modo frustrado al descubrir que Mendel se le había anticipado, imagínese la situación de Cari Correns, botánico alemán, al recibir una copia de la publicación francesa de De Vries. También Correns había efectuado experimentos de hibridación (algunos con guisantes), e igualmente creyó ser el autor de un descubrimiento original sobre la naturaleza de la herencia, hasta advertir, en su diligente inspección de la bibliografía científica, que Mendel le había ganado la vez. Y entonces, antes de publicar sus propios resultados, le desplaza también De Vries. El austríaco Erich

[14] Citado por Iltis, página 304.

Tschermak von Seysenegg descubrió la obra de Mendel de forma similar, por esa misma época y tras llegar de manera independiente a los mismos resultados. Se abrieron entonces las compuertas, recibiéndose confirmación de los datos desde los Estados Unidos, Inglaterra y Francia. A finales de 1900, Mendel ocupaba ya una plaza de número en la historia científica.[15]

William Sutton, de la Universidad de Columbia, realizó, en 1902, el siguiente avance de importancia hacia la comprensión de los mecanismos de la herencia y la evolución. Le intrigó por qué habían de guardar similitud física los cromosomas que se apareaban durante los primeros estadios de la meiosis. No cabía duda de que los cromosomas se contaban por parejas, ni de que las parejas se separaban en los estadios finales de la meiosis. Cada progenitor no contribuye, a su descendencia, más que con un representante de cada pareja. Interpretó Sutton que los cromosomas de similar aspecto que se apareaban en la meiosis debían ser copias de los cromosomas, originariamente separados, que, procedentes de cada progenitor, se habían reunido en el huevo al crearse el nuevo individuo. En cada pareja de cromosomas, razonó, uno de los

---

[15] Al menos un historiador, en este caso historiadora, sostiene que en realidad no se «redescubrió» a Mendel, y que, si bien su obra no gozó de amplio reconocimiento hasta la década de 1860, tampoco cayó del todo en el olvido. Según Augustine Brannigan, el «renacimiento» de Mendel en 1900 se debió en gran medida a la disputa surgida entre Correns y De Vries a propósito de sus respectivas prioridades científicas. Se exaltó entonces a Mendel, en calidad de investigador neutral, ya fallecido, y más aceptable a ambos que el rival. («The Reification of Mendel». *Social Studies of Science,* volumen 9, página 423. 1979.)

Le sorprende especialmente a Brannigan que Mendel no difundiera sus descubrimientos, y sugiere que no debió valorar su importancia Sin duda se trata del tipo de argumentos que agradan a los sociólogos, pero no creo en su pertinencia. No resulta extraño que Mendel guardara discreción, dada su posición en la Iglesia y su necesidad de seguridad, su obra no alcanzó amplia difusión antes de 1900. Si «en realidad» la hubieran conocido los científicos, ¿cómo explicar que sus páginas siguieran sin abrirse tras más de treinta años de permanencia en las estanterías? Es cierto que sus trabajos se citaron vanas veces antes de 1900, pero después de esa fecha el nombre de Mendel pasó a ser casi de la familia, y, mendelismo, un término común.

miembros procedía de la madre y el otro del padre, aunque ambos se hubieran copiado reiteradamente por mitosis a partir de la fecundación del óvulo del que procedía el organismo. Dada la divulgación de que gozaban ya las ideas mendelianas, todo encajó inmediatamente. Los misteriosos factores que, según Mendel, habrían de ser portadores de mensajes genéticos debían estar asociados a los cromosomas.

Cada cromosoma debía portar varios genes, puesto que las células disponen de un número de cromosomas (23 pares en el hombre) demasiado escaso para dar cuenta de todos los factores mendelianos expresados en el fenotipo. En todo caso, al menos se había visualizado el mecanismo de la herencia mendeliana. Si los alelos (las distintas versiones de un mismo gen) se encontrasen siempre en cromosomas homólogos (los que se apareaban y separaban durante la meiosis) podrían interpretarse los descubrimientos mendelianos en términos físicos sencillos. Tal descubrimiento constituyó un desarrollo conceptual de enorme trascendencia. Antes de Sutton el gen era una noción abstracta, una entidad matemática requerida para dar explicación a los modelos de herencia. Después de sus trabajos, el gen se correspondía con una realidad física. No podían verse los genes pero, con ayuda de un microscopio y los colorantes pertinentes, los biólogos podían observar la actuación de conjuntos de genes, de los cromosomas. ¿Cómo se relacionaron esos hallazgos con las ideas darwinistas, de carácter abstracto, acerca del mecanismo de evolución por selección natural? Irónicamente, el redescubrimiento de la genética mendeliana se interpretó en un principio como que a la teoría darwiniana de la evolución le había salido un molesto forúnculo.

La teoría de Darwin se basa en la noción de que, por presión selectiva, los organismos han ido acumulando pequeños cambios graduales, que han generado toda la variabilidad evolutiva. En los experimentos mendelianos, en cambio, las poblaciones registraban siempre cambios relativamente espectaculares entre una generación y otra. Precisamente por esa razón habían escogido los genetistas esos organismos para sus trabajos. A principios del siglo XX se había acumulado

gran cantidad de pruebas experimentales directas de la ocurrencia de cambios súbitos, mientras que seguía sin detectarse el supuesto proceso de cambio gradual, demasiado lento para advertirlo, postulado por Charles Darwin. De Vries, en particular, refutó la idea de que el cambio evolutivo respondiera a la acumulación de diferencias casi imperceptibles entre una generación y otra, y abrazó la interpretación de que procedía en una serie de pasos gigantes, mutaciones que, en algunas características importantes, arrojarían descendencias con diferencias espectaculares respecto de sus progenitores. La selección natural, según entendían los primeros genetistas, no actuaba sino para expurgar los individuos más defectuosos después de producirse esas mutaciones, o saltos evolutivos.

A todos los nacidos después de la Segunda Guerra Mundial, y que estén familiarizados en términos generales con las modernas nociones científicas, les resultará saludable leer lo que opinó Ledyard Stebbins, uno de los grandes maestros del moderno pensamiento evolucionista, sobre el lugar que ocupaba Darwin en la ciencia de la década de 1920. En su obra *Darwin to DNA. Molecules to Humanity*, Stebbins relata cuál fue su primer contacto con la teoría darwiniana, en 1926.[16] Los dos profesores que tuvo en Harvard opinaban ante sus alumnos que la selección natural constituía una teoría evolutiva absolutamente inadecuada. El libro de texto que debían seguir los estudiantes, una historia de la biología de Erik Nordenskiöld, afirmaba de manera destacada que «elevar la teoría de la selección natural, como a menudo se hace, al rango de ley natural, comparable a la ley de la gravedad de Newton, resulta, por supuesto, del todo irracional... La teoría darwiniana sobre el origen de las especies se abandonó hace tiempo».

No constituía esa una aberración exclusiva de las universidades norteamericanas; Nordenskiöld era sueco, y lo mismo opinaban otros muchos científicos. William Bateson, en su discurso presidencial de 1914 ante la Asociación Británica,

---

[16] Página 46. La cita de Nordenskiöld procede de la misma fuente.

expuso una visión bastante similar de la evolución, visión que puede considerarse generalizada en los años 20, aunque tuviera sus opositores. En la década de 1930, trabajos de investigación subsiguientes llevaron al establecimiento del verdadero enlace que une las ideas mendelianas con las darwinianas, síntesis que constituye la base de la moderna interpretación de la evolución. Esa moderna síntesis se apoyó en dos hechos; por una parte, el estudio de plantas cuyo modelo génico resultaba más complejo que el sencillo «blanco o negro» de los guisantes de Mendel (y aun así menos complejo que la mayoría de las opciones que se dan en los organismos, nosotros incluidos); por otra parte, sin duda en el verdadero espíritu de la obra mendeliana, en mejores análisis matemáticos, que demostraban que, en efecto, las pequeñas mutaciones sí podían, en poblaciones muy grandes, efectuar la labor que Darwin les había encomendado.

LA MODERNA SÍNTESIS

La mayoría de las características de los organismos no se heredan por simple elección entre dos alelos, como era el caso de los alelos amarillo y verde de los guisantes de Mendel. Ya mencioné antes que la gente no es sólo alta o baja, sino que la hay de todas las formas y tallas, fenotipos elaborados de acuerdo con la interacción entre las instrucciones dictadas por un conjunto entero de genes. El procedimiento necesario para extender el mendelismo a casos más generales era descubrir plantas con suficiente complejidad para mostrar la actuación de varios alelos distintos sobre una misma característica. Lo logró Herman Nilsson-Ehle, un genetista sueco. Advirtió ese autor que, cruzando una variedad de trigo de grano rojo con otra de grano blanco se obtenían cinco tipos diferentes de semillas: una roja, otra blanco-amarillenta y tres tonalidades de rosa. Se parece ello mucho más al caso del matrimonio entre un hombre alto y una mujer baja, o entre un hombre negro y una mujer blanca. La descendencia se sitúa a medio camino de los extremos. Sin embargo, y ello resultó de impor-

tancia decisiva. Nilsson-Ehle observó que el número de individuos de cada tonalidad obtenido del cruce entre las variedades originales de trigo seguía exactamente las leyes estadísticas elaboradas por Mendel, aplicadas ahora a la transmisión simultánea de dos parejas de alelos situadas en cromosomas distintos.

Edward East, de la Universidad de Harvard, efectuó experimentos similares con plantas de tabaco de flores cortas y largas. Lo que a primera vista parecía una herencia mezclada podía explicarse estrictamente como una herencia mendeliana en la que participaban varios genes. East decidió ir a la búsqueda de las mutaciones requeridas por la teoría darwinista. Obtuvo una cepa pura de plantas de tabaco que, en condiciones controladas, se desarrollaban exactamente iguales unas a otras. A continuación cultivó muchas generaciones de plantas, todas sometidas a las mismas condiciones, en un ambiente constante. Aunque los vegetales tenían en principio el mismo genotipo, y se cultivaron en un ambiente igual, al cabo de varias generaciones cada planta alcanzaba una altura ligeramente distinta. East concluyó que los cambios debían responder a pequeñas alteraciones de los genes, mutaciones espontáneas, no de gran escala, como las predicadas por De Vries, sino del tipo propuesto por Darwin. La variedad apareció de manera espontánea, pero a pequeñas dosis. ¿Podían aportar acaso esas diminutas variaciones la materia prima de la que se nutre la evolución por selección natural?

Aquí entran en el juego los matemáticos. Por esa época, finales de la década de 1920 y principios de los años 30. cuatro genetistas, todos ellos con una gran preparación matemática, llegaron al convencimiento, de forma independiente, de que los estudios de pequeñas familias vegetales y animales llevados a cabo por Mendel y sus discípulos espirituales no podían ofrecer una guía fidedigna de los efectos de la variación genética en poblaciones de gran tamaño. Mientras que los ejemplares de trigo empleado por Nilsson-Ehle sólo presentaban cinco colores distintos, en una gran población de organismos que se cruzan (y no hay mejor ejemplo de ello que el de los humanos) son muchos más los genes potencial-

mente expresabas en un individuo cualquiera. *Todo* gen contenido en las células de cualquier persona puede expresarse en el fenotipo de algún miembro de la generación siguiente; cualquier alelo que porte una mujer puede aparearse en uno de sus hijos con otro alelo cualquiera de ese gen que porte un hombre. El enorme número de personas que pueblan la tierra dará idea del inmenso potencial de que, en principio, dispone la variedad del genotipo de la generación siguiente. Esa considerable variedad de alelos, muy superior a los pares de alternativas de los guisantes elegidos por Mendel, se denomina acervo, o *pool,* genético. Aunque un individuo no tenga más que dos alelos del gen que determina alguna característica, en las células de otras personas puede haber muchas versiones más de ese mismo gen.

Quiere ello decir que el conjunto, ya sea de personas o de miembros de otras grandes poblaciones, posee gran variabilidad. Si se produce en el ambiente una alteración tal que algún alelo del acervo resulte ventajoso, los individuos que lo porten tendrán más éxito. Por supuesto, poco afecta ello en la actualidad a los *humanos,* ya que controlamos nuestro ambiente. Pero imagínese la situación de hace unos pocos milenios. Supóngase que la radiación solar se altera de modo que entorpece la visión de quienes tengan ojos azules (¡situación poco probable!). En un estado natural, pretecnológico, las personas de ojos azules se encontrarían con tal desventaja que no lograrían sobrevivir, y dejarían menos descendientes que el resto. Al poco tiempo, el alelo que determina los ojos azules desaparecería del acervo genético. Por igual motivo si, debido a cierta razón difícilmente imaginable, la posesión de ojos azules resultara ventajosa, los que tuvieran ese color serían los agraciados, vivirían más y engendrarían más descendencia. El alelo se esparciría rápidamente por el acervo. La selección actúa sobre los individuos, y lo hace con gran efectividad, pero sus efectos se perciben en la población, en la dispersión de los alelos por el acervo.

R. A. Fisher y J. B. Haldane, en Inglaterra, Sewall Wright, en los Estados Unidos, y S. S. Chetverikov, en la Unión Soviética, desarrollaron los razonamientos matemáticos que

demostraron la efectividad con que se dispersan los alelos por la población. Da cierta idea de la potencia de la selección el siguiente cálculo, que efectuó Fisher y se publicó, en 1930, en su obra clásica *The Genetical Theory of Natural Selection*; si un alelo, producido por la mutación de otro, confiere a los animales que lo poseen tan sólo una ventaja del uno por ciento frente a los que portan la versión original, el nuevo alelo se extenderá a la población entera al cabo de cien generaciones. Comentó Andrew Huxley en la conferencia que con motivo del centenario de Darwin dictara en Cambridge, en 1982, que «esa potencia supera lo que solemos imaginamos al pensar en la selección natural»[17] Una ventaja que, en términos individuales, resulta excesivamente débil para que la adviertan los observadores humanos de una población silvestre de animales basta para asegurar el éxito de un gen mutado.

En la evolución, de acuerdo con la moderna síntesis, *intervienen* las mutaciones (cambios espontáneos de los genes que transmite un individuo a sus descendientes) pero, para ejercer su acción, basta con que sean de pequeña envergadura. Probablemente se produzcan esos cambios porque, muy de vez en cuando, durante la meiosis, la copia de los cromosomas no sea perfecta. Se tratará la cuestión más adelante. Un mismo acervo genético, de gran tamaño, lo comparten muchos individuos, decidiendo la selección natural de manera muy eficaz qué alelos permanecen en el acervo y cuáles deben desaparecer. Si es ventajosa, por pequeño que sea el beneficio, gracias a la reproducción sexual una mutación puede dispersarse fácilmente por todo el acervo a partir del óvulo o espermatozoo donde se haya originado.

No es éste más que un sucinto esbozo de la moderna síntesis; pero tampoco esta obra pretende adentrarse en los mecanismos que sigue la evolución en el nivel poblacional, ni siquiera en el nivel de los organismos aislados, sino que se interesa por la actuación del mecanismo evolutivo en lo más

---

[17] *Evolution from Molecules to Men*, dirigido por D. S. Bendall, página 10.

profundo de la célula.[18] Ha llegado el momento de dejar la visión general que hasta aquí se ha presentado, incluso de apartarse del interesante debate sobre la propia evolución, y centrarse en los cromosomas. ¿Cómo se copian? ¿Cómo controlan los genes su propio funcionamiento y el de los organismos? ¿Cómo mutan los genes, aportando con ello la variabilidad que precisa la evolución? Antes de exponer el curso seguido a la hora de dar respuesta a estas últimas preguntas quisiera mencionar el último asalto del debate evolutivo, en el que resuenan los ecos de viejos argumentos sobre la mutación y la evolución gradual, que a veces sirven de excusa a escritores sensacionalistas para afirmar que vuelve a ponerse en tela de juicio la teoría darwiniana.

HASTA HOY

El modelo de evolución que sigue defendiendo la ocurrencia de mutaciones *grandes* y súbitas se denomina «equilibrio puntuado», y su máximo apóstol es Stephen Jay Gould, de la Universidad de Harvard. Consumado escritor y hábil biólogo, esa combinación le ha asegurado una gran audiencia a sus ideas. A grandes rasgos, Gould y otros sostienen que las especies se mantienen estables a lo largo de períodos temporales muy largos, de millones, e incluso centenares de millones, de años. Durante ese tiempo, la selección darwiniana que afecta a las mutaciones pequeñas actúa manteniendo las diversas especies ajustadas con precisión a su forma de vida, perfectamente adaptadas a sus respectivos nichos ecológicos. Por

---

[18] Los cimientos de la moderna síntesis, de la cual sólo he expuesto aquí los rasgos fundamentales, los establecieron el libro de Fisher, en su vertiente matemática, seguido al poco por la obra de T. Dobzhansky *Genetics and the Origin of Species* (Columbia University Press, Nueva York, 1937), que constituyó la primera exposición en forma de relato, y por el clásico de Julian Huxley *Evolution: The Modem Synthesis* (Allen & Unwin, Londres, 1942). Cualquiera de ellos merece su lectura. Destaca el de Huxley, y la necesidad de su publicación en la década de 1940 da fe de lo mucho que se tardó en fundir las ideas darwinistas y mendelianas.

supuesto, la evolución por selección natural resigue los pequeños cambios ambientales que puedan producirse; el mecanismo darwiniano, sugieren, actuaría, en esencia, para mantener estabilizada la situación. En ocasiones, sin embargo, todo sigue un rumbo distinto. De repente aparece una nueva variación sobre el mismo tema, dispersándose por la población entera. Tras millones de generaciones de estasis evolutiva, una especie muta con gran rapidez a una forma de vida visiblemente distinta.

Resulta obvio por qué se le ha denominado equilibrio puntuado. Menos, qué es lo que se entiende por cambio «súbito» en el contexto evolutivo y de la historia geológica. Como reconoce el propio Gould, un cambio que aparece de forma instantánea en el registro fósil puede haber requerido el transcurso de miles o millones de generaciones. Esta nueva versión de una vieja idea plantea la duda de si se requieren dos tipos de evolución para explicar, a la vez, la estabilidad de las especies existentes y la creación de otras nuevas, o si bastaría para ello la interpretación clásica de la evolución darwiniana. Los tradicionalistas, dirigidos por portavoces como Francisco Ayala, de la Universidad de California en Davis, responden a ello denotando la rapidez con que la acumulación de pequeños cambios (cambios darwinianos) produce una importante variación del fenotipo de los organismos. En su contribución a la conferencia del centenario de Darwin, Ayala citó algunos experimentos efectuados con *Drosophila*, la mosca del vinagre, elegida por los genetistas debido a lo breve de su ciclo de reproducción y al interés que presentan algunos de sus cromosomas. Se dividió en dos porciones una gran población de moscas, descendientes todas de una sola pareja. Una de las mitades se situó en una habitación caldeada; la otra, en una habitación fría. A partir de ese momento, las dos nuevas poblaciones evolucionaron de forma independiente. Al cabo de 12 años, el tamaño medio de las moscas mantenidas a 16 grados Celsius era un 10 por ciento mayor que el de las que habían estado a 27 grados. Puesto que su ritmo de reproducción es de 10 generaciones por año, las poblaciones divergieron a una tasa del 0,08 por ciento en cada generación. De

mantenerse esa tasa, ¿cuánto tardarían esos cambios en crear poblaciones que no pudieran ya entrecruzarse y que, por tanto, se clasificarían como especies diferentes?

Centrándose en la evolución humana, Ayala destacó el espectacular cambio registrado por el volumen cerebral entre *Homo erectus*, de hace 500.000 años, y el hombre de Neanderthal, de hace 75.000. En ese breve intervalo, la capacidad craneana pasó de 900 a 1400 centímetros cúbicos. Parece espectacular; sin embargo, si la evolución procediese al mismo ritmo que en *Drosophila*, un 0,08 por ciento entre generaciones sucesivas, y se supone un intervalo, bastante largo, de 25 años entre una generación y otra, ese crecimiento podría darse tan sólo en 13.500 años, 540 generaciones. Lo que aparenta un espectacular estallido de evolución, incluso desde nuestra perspectiva relativamente próxima en lo evolutivo, no resulta, de hecho, más espectacular que los cambios cotidianos que se registran sin cesar en algunas poblaciones.

El debate persiste. El lector hallará, actualizadas, las respectivas versiones de cada bando en las contribuciones de Gould y Ayala al volumen, ya mencionado, que recoge la conferencia del centenario de Darwin. En lo que pueda valer, opino que Ayala aporta la mejor descripción de los hechos. Parece probable que, en efecto, las especies se mantengan en estasis evolutiva en tanto en cuanto no varíen las condiciones ambientales, pero lo que realmente cuenta es que son capaces de evolucionar «rápidamente», tanto como el 0,08 por ciento por generación, bajo la presión que pueda ejercer la alteración del ambiente. La puntuación del proceso evolutivo no corresponde a mutaciones súbitas, sino a cambios ambientales que alteran las condiciones reinantes; se seleccionan así nuevas variantes del acervo genético. Sea cual fuere el resultado final del debate, el punto a subrayar es que *no* se duda de la existencia de evolución por selección natural; tan sólo se discute si en la génesis de materia prima sobre la que deba actuar la selección natural desempeñan algún papel importante las grandes mutaciones, de carácter ocasional, o bien se bastan las pequeñas mutaciones para ese aporte de variedad, que constituye, en verdad, la sal de la vida.

No procede sólo de las mutaciones esa variedad. El sexo constituye un ingrediente esencial en la mezcla del acervo genético y en la presentación de nuevas combinaciones al cedazo de la selección natural. Al centrar nuestra atención sobre la propia doble hélice, descubriremos en primer lugar que, durante la meiosis, sucede mucho más de lo que se advierte al primer golpe de vista.

III. SEXO Y RECOMBINACIÓN

Al revisar el desarrollo completo de la obra de Mendel, hasta su incorporación, junto con las nociones darwinianas, a la moderna síntesis, la piedra angular de la actual interpretación del proceso evolutivo, nos hemos adelantado al desencadenamiento real de los acontecimientos. La teoría sintética se formuló en los años 30, pero no alcanzó verdadero arraigo hasta la década siguiente. Sin embargo, a partir de principios de siglo, cuando los trabajos de Mendel y de genetistas posteriores se incorporaban a la corriente principal de la biología, una de las más importantes líneas de investigación era la del estudio de los cromosomas, especialmente de los cambios que sufren éstos cuando, en el transcurso de la meiosis, se elaboran las células sexuales, los gametos. En efecto, el adecuado conocimiento del proceso de reproducción sexual constituía un prerrequisito esencial para lograr la comprensión absoluta del mendelismo y del darwinismo. Careciendo de esas nociones sobre el sexo, no eran pocos los biólogos de prestigio que mantenían un acusado escepticismo ante las ideas mendelianas y darwinianas; no tanto sobre la ocurrencia de la evolución cuanto sobre las teorías que pretendían explicar su mecanismo. La clave que habría de arrojar luz a la situación, la prueba de que tanto Darwin como Mendel ofrecían una buena guía de la actuación de los procesos evolutivos, se obtuvo al descubrir que los cromosomas, a diferencia de los genes, no constituyen estructuras permanentes. Los cromosomas pueden escindirse y reunir sus piezas en nuevas combinaciones, nuevos paquetes de genes. Así ocurre durante la meiosis, lo que asegura la mezcla constante de los genes entre una generación y la siguiente y propone nuevas combinaciones que hayan de someterse a prueba ante el filo de la selección natural.

Thomas Hunt Morgan, de la Universidad de Columbia, constituyó la figura principal de ese estadio del desarrollo de

las ideas evolutivas y de los mecanismos de la herencia. Morgan, nacido en 1866, procedía de una familia de notables. Su bisabuelo, Francis Scott Key, escribió el himno nacional de los Estados Unidos; su padre fue durante un tiempo cónsul norteamericano en Messina. Sicilia, y uno de sus tíos fue coronel del ejército confederado. En 1904, Morgan ocupó la cátedra de zoología de Columbia, dando comienzo también a las investigaciones que habrían de constituir su principal contribución a la ciencia, y por las que se le concedió el premio Nobel en 1933. Morgan se contaba entre los numerosos biólogos a los que no satisfacía la teoría darwiniana, y ello porque no pudo Darwin dar explicación al paso de las características hereditarias de una generación a otra. Se oponía también al mendelismo, que en aquel tiempo iba ganando terreno, porque se apoyaba en la existencia de ciertos «factores», del todo hipotéticos, que se transmitían de padres a hijos en las células germinales; si bien aceptaba la posibilidad de que les correspondiera a los cromosomas algún papel en la herencia, sostenía, aún en 1910, que no podían éstos ser portadores de rasgos hereditarios característicos.

EL FACTOR DE LA MOSCA DEL VINAGRE

Por aquellas fechas llevaba ya Morgan unos dos años efectuando cruzamientos con la diminuta mosca del vinagre, *Drosophila.* Ha resultado ese insecto especialmente adecuado para los estudios genéticos, y se ha trabajado intensamente con él en laboratorios de todo el mundo a lo largo de lo que llevamos de siglo. A ese «amante del rocío», que eso quiere decir *Drosophila,* lo que en realidad le atrae es la fruta putrefacta y, de ésta, la levadura fermentada. La primera razón que llevó a trabajar con ella fue la facilidad con que se cría y reproduce. La longitud de las moscas supera en poco los tres milímetros y, cada dos semanas, producen una nueva generación; las puestas de las hembras suman centenares de huevos. Se cría una colonia de *Drosophila* en cualquier frasco de vidrio (en el laboratorio de Morgan empleaban botellas de un

cuarto de litro). Por todas esas razones eligió Morgan la mosca del vinagre como material de estudio; quiso la suerte que esa especie- no tuviera más que cuatro pares de cromosomas, lo que facilitó sobremanera la investigación de las características que llamaron la atención de los científicos.

Como en todas las especies de reproducción sexual, uno de esos pares de cromosomas resulta de especial importancia, tanto para la especie misma como para el relato de la evolución que aquí nos ocupa. Advirtieron los biólogos durante la década de 1890 que, aun presentando los cromosomas de las células de cualquier miembro de una misma especie un aspecto similar al microscopio, uno de los pares difería considerablemente entre los machos y las hembras. Uno de los miembros del par, denominado «X» por su apariencia, se presentaba tanto en las células de los machos como en las de las hembras. El otro miembro tanto podía ser X como un cromosoma distinto, que se denominó «Y», cuyo aspecto era semejante al del X, pero con un brazo menos. En la mayoría de las especies las hembras poseen dos cromosomas X en todas sus células y, los machos, un X y un Y. (En algunas especies, por ejemplo en las de aves, se invierte ese modelo, e incluso las hay que carecen de cromosoma Y, no quedando más combinaciones que las de poseer dos cromosomas X o uno solo. En todo caso, no nos interesan aquí esos matices.)

Como se dijo antes, los humanos poseemos 23 pares de cromosomas en todas nuestras células somáticas, de los cuales, 22 vienen a ser iguales en hombres y mujeres; se trata de los autosomas. El par 23 es XX en las hembras y XY en los varones. Según se desprende del esbozo de la meiosis que se dio en el capítulo anterior, todos los óvulos deben contener un cromosoma X; los espermatozoos, en cambio, tanto pueden ser portadores de un X como de un Y, según hereden el cromosoma que les aportó la madre o el padre. Así, si en la fecundación del óvulo (X) participa un espermatozoo X, se habrá concebido una nueva hembra de la especie, una niña. Si se trata de un óvulo (X) y un espermatozoo Y, nacerá un niño. El descubrimiento de este mecanismo vino a constituir una prueba decisiva en favor de la hipótesis de Sutton, según la

cual, los cromosomas se copian y se transmiten a la generación siguiente una vez atravesada la meiosis; demostró también que, en efecto, los cromosomas intervenían en la herencia (cuando menos determinaban el sexo, característica nada desdeñable del fenotipo de un organismo).

El interés inicial de Morgan en sus trabajos con *Drosophila* se centraba en la búsqueda de mutaciones a gran escala, macromutaciones, por las que súbitamente debía aparecer un individuo totalmente distinto de sus progenitores. Se observan a veces mutaciones de ese tipo en los vegetales, pero resultan extremadamente raras en los animales. Sus hallazgos fueron mucho más sutiles, pero no por ello menos importantes. En la naturaleza, la mayoría de las drosófilas tienen los ojos rojos (los genetistas, dotados de un fino sentido de lo espectacular, suelen denominar «tipo salvaje» o «silvestre» a las formas que se dan en la naturaleza, si bien resulta algo incongruente imaginarse una *Drosophila* salvaje). En 1909 apareció una variación en una de las poblaciones alojadas en botellas de cuarto de litro del laboratorio de Morgan: un macho de ojos blancos. Siguiendo el mismo protocolo que adoptara Mendel con los guisantes, Morgan cruzó el macho de ojos blancos con una de sus hermanas normales, de ojos rojos. Toda la descendencia era de ojos rojos, de modo que el «factor» que provocaba la aparición de ojos blancos debía ser recesivo. Los investigadores examinaron entonces la siguiente generación (igual que Mendel analizaba los «nietos» de sus guisantes) y advirtieron un hecho curioso. La segunda generación estaba compuesta por 2459 hembras de ojos rojos, 1011 machos de ojos rojos y 782 machos de ojos blancos; *no* había hembras de ojos blancos. Los estudios subsiguientes presentaban siempre ese mismo patrón, lo que llevó a Morgan a una conclusión inevitable: sea lo que fuere lo que dotaba a *Drosophila* de ojos blancos, el «factor» responsable debía hallarse en el cromosoma X. El factor era recesivo, de modo que, en la segunda generación, siempre dominaba el factor normal, de ojos rojos, que se encontraba en el otro cromosoma X. En estudios posteriores se comprobó que los huevos de machos de ojos blancos presentaban una mortalidad superior que los

normales, lo que aclaraba la escasez de su recuento en la forma adulta, a la vez que denotaba que en ese mismo paquete ligado al sexo se heredaba algo más que el color de los ojos.

En una serie de estudios posteriores Morgan descubrió otras características de la mosca del vinagre ligadas al sexo, acarreadas, por tanto, en el cromosoma X. Adoptó el término *gen*, introducido en 1909 por el botánico danés Wilhelm Johannsen, para referirse a cada uno de los factores mendelianos y concluyó que Sutton se hallaba en lo cierto, que los cromosomas portaban un conjunto de genes, ensartados como las cuentas de un collar. Las pruebas aportadas por sus propios experimentos con la mosca del vinagre vinieron a llenar los huecos que tan obvios le resultaban a Morgan en las teorías darwiniana y mendeliana; ello le convenció de la validez de ambas. Este magnífico ejemplo del proceder del método científico no suele recibir el trato que merece en las glosas del desarrollo del pensamiento evolutivo; a mi entender, un escéptico que, a raíz de su propia investigación, se convence de la validez de una teoría aporta mucho más que el discípulo que con avidez se impregna de las ideas de un gran predecesor y las regurgita sin reflexión previa alguna. El escepticismo constituye la primera piedra de la ciencia; la obra de Morgan, más que ninguna otra contribución aislada, estableció los cimientos de la herencia y abordó la fusión del darvinismo y el mendelismo hacia 1910. No constituye ello, sin embargo, más que el comienzo de la historia.

ROTURA DE CROMOSOMAS

En la segunda década del siglo XX Morgan contó, en la Universidad de Columbia, con la colaboración de sus alumnos A. H. Sturtevant, C. B. Bridges y H. J. Muller. Las sencillas leyes mendelianas de la herencia sólo resultan aplicables a los genes que se transmiten de forma independiente; al descubrirse que los genes están mutuamente ligados si se encuentran asociados físicamente a alguno de los cromosomas se resolvió gran parte de la confusión que rodeaba a

aquellos tipos de herencia que no se ajustaban a las leyes deducidas por Mendel a partir de sus trabajos con los guisantes. A medida que fueron descubriéndose nuevas mutaciones, de pequeña entidad, en las poblaciones de *Drosophila* criadas en el laboratorio de Columbia, se advirtió que varias de ellas se presentaban siempre juntas, como ocurría con los caracteres masculino y ojos blancos. Los conjuntos de genes que se heredan juntos constituyen lo que dio en denominarse grupos de ligamiento; el equipo de Morgan comprobó que bastaban cuatro grupos de ligamiento para explicar el patrón de herencia de *Drosophila,* número que coincidía con el de sus pares de cromosomas. En estudios posteriores se constató la misma relación; nunca aparecían más grupos de ligamiento que pares de cromosomas que pudieran alojarlos. Sin embargo, conforme se recababa información suficiente para permitir el estudio de los grupos de ligamiento, los datos iban reflejando nuevas anomalías.

El siguiente ejemplo aclarará ese nuevo tipo de hallazgos. Las drosófilas de tipo salvaje tienen el cuerpo gris y alas largas. Un tipo de mutantes lo tiene negro y sus alas son cortas. Ambos caracteres son recesivos y, al cruzar las dos estirpes, todos los miembros de la primera generación son de cuerpo gris y alas largas. Como suele ser el caso, los hechos de interés se presentan en la segunda generación.

Parecía no haber más que dos posibles situaciones en lo que se refiere a los nietos de las moscas originales elegidas para el experimento. Si los dos genes (para cuerpo negro y para alas largas) se encontraban en cromosomas distintos, deberían heredarse ateniéndose a las leyes mendelianas, esto es, en la segunda generación se manifestarían cual si fueran los guisantes rugosos y amarillos del monje en los experimentos equivalentes con dos factores hereditarios. Si, por el contrario, los dos genes se encontraban en un mismo cromosomas y formaban un grupo de ligamiento, las proporciones de la segunda generación habrían de resultar de lo más sencillo, como si sólo se transmitiera un gen: tres cuartas partes de las moscas serían grises y de alas largas y una cuarta parte, en este caso, portaría la versión recesiva de ambos genes, a sa-

ber, cuerpo negro y alas cortas. Tal resultado mimetizaría los experimentos de Mendel con guisantes amarillos y verdes.

De hecho, tras efectuar un gran número de ese tipo de experimentos, los resultados obtenidos se acercaban notablemente a las proporciones que cabía esperar para el caso de que los dos genes formaran parte de un grupo de ligamiento, pero tampoco encajaban exactamente en la sencilla predicción de la genética mendeliana. Unas pocas moscas tenían el cuerpo gris y alas cortas, mientras que otras pocas lo tenían negro y con alas largas. Tras repetidos ensayos, Morgan llegó a la conclusión de que los grupos de ligamiento no constituían entidades irrompibles. A veces, de alguna manera, uno o más genes de un cromosoma se intercambiaban por los genes equivalentes situados sobre el cromosoma homólogo (el cromosoma que formaba pareja con el primero). La asociación se rompía, separándose a cromosomas distintos los dos genes, en este caso los que determinaban cuerpo negro y alas cortas, y transmitiéndose de forma independiente a la descendencia de la mosca. No podía producirse esa rotura más que durante la meiosis: se desgajan fragmentos de los cromosomas, se permutan entre la pareja y se recombinan en nuevas distribuciones de alelos. Los cromosomas portan siempre un juego de genes correspondientes a un conjunto determinado de características, pero los alelos se mezclan y recombinan.

RECOMBINACIÓN

Desde los tiempos de Morgan se han efectuado innumerables experimentos de cruzamiento de ese tipo; por otra parte, los continuos avances de las técnicas microscópicas han permitido observar directamente lo que ocurre cuando, durante la meiosis, los cromosomas se parten y recombinan. Se produce el fenómeno en la primera fase de la meiosis, cuando las parejas de cromosomas homólogos (en las cuales un miembro de cada una procede del padre y el otro de la madre) se reúnen y se interpenetran. A lo largo del proceso, cada uno de los cromosomas originales se divide en dos cromátidas, que que-

dan retenidas por el centrómero y que constituyen copias del material hereditario del progenitor. Así, son cuatro los filamentos que se enmarañan y solapan antes de que se tire de ellos, unidos aún por el centrómero, desde puntos opuestos de la célula. Durante la imbricación, en la que las cromátidas se cruzan con los filamentos equivalentes del otro cromosoma, pueden registrarse roturas y reunirse los extremos de los segmentos rotos con los extremos correspondientes de sus homólogos. No tiene por qué producirse un solo episodio de ese tipo, sino que pueden registrarse varios a la vez en diversos puntos de las cromátidas; cuando se separan, los filamentos constituyen mezclas de segmentos de los cromosomas originales.

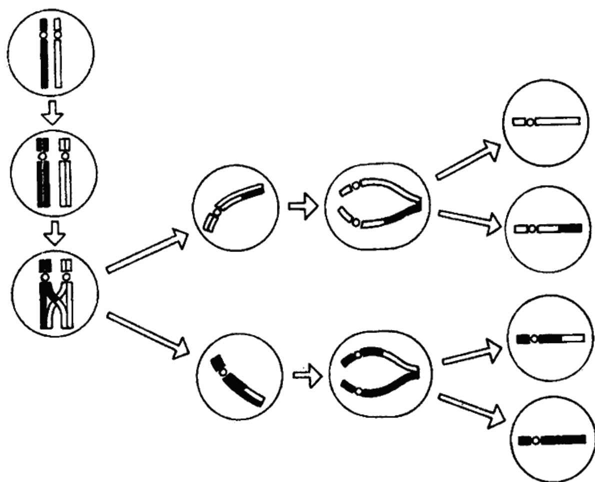


Figura 3.1 Durante la meiosis, descrita en el texto, los cromosomas se rompen y reempalman; el proceso, denominado entrecruzamiento, crea nuevas combinaciones del material genético.

Literalmente, se han permutado fragmentos de material entre ambos cromosomas, de ahí que suela denominarse ese proceso «entrecruzamiento». Siempre tiene carácter recíproco: todo segmento extraído de un cromosoma se sustituye por un trozo exactamente equivalente del otro. Suele emplearse

otro término, más descriptivo, para definir ese proceso: recombinación. Vale de ejemplo imaginarse que los dos filamentos de uno de los cromosomas, las cromátidas, son verdes y, los dos del cromosoma homólogo, rojos. Transcurridas las fases meióticas de imbricación y separación, los cuatro filamentos serían en parte verdes y en parte rojos. De insertarse un segmento verde en un filamento rojo, aparecerá la pieza roja sobrante en el hueco correspondiente de la hebra verde. Así, aunque en cualquier célula del organismo podrían en principio distinguirse los cromosomas que procedían de la madre de los de origen paterno, en las células sexuales aparecen cromosomas con una mezcla del material genético aportado por ambos progenitores. Esos nuevos cromosomas son los que se transmitirán a la descendencia, y ello explica la sorprendente variabilidad que presentan los miembros de las especies de reproducción sexual.

El entrecruzamiento parece producirse de forma estocástica: los cromosomas, en principio, pueden escindirse y reempalmarse en cualquier punto, donde se crucen las cromátidas al imbricarse durante la meiosis. Razonó Sturtevant que, de ser ello cierto, los genes cuya distancia cromosómica fuera mayor tendrían más posibilidades de separarse por recombinación en la meiosis, puesto que resultaría más probable que el cromosoma se rompiera en algún punto intermedio. En una serie de brillantes experimentos iniciados en 1913, el discípulo de Morgan plasmó ese sencillo razonamiento en una herramienta para la obtención de mapas de los cromosomas de *Drosophila.* Los genes entre los cuales medie una distancia mayor se separarán con más facilidad, lo cual, en términos de generaciones, quiere decir que lo harán más a menudo; los genes que yazgan próximos sólo se separarán de forma ocasional, cuando la rotura del cromosoma se produzca justo entre ambos. A partir de una numerosa serie de cruzamientos, y de un cuidadoso análisis estadístico que consideraba la frecuencia con que se rompían algunos de los grupos de ligamiento génico, Sturtevant y sus sucesores se valieron de ese fenómeno para determinar la distancia a la que debían encontrarse los genes en cualquiera de los cromosomas, y el orden

con que se habían ensartado las «cuentas» génicas en el «hilo» cromosómico. En la actualidad, siete décadas después, se han identificado más de 500 genes y sus relaciones mutuas exactas en los cuatro cromosomas de *Drosophila* y, con menos detalle, se han «mapeado» también los cromosomas de otras muchas especies. En 1915, Morgan, Sturtevant, Bridges y Muller publicaron sus resultados en forma de libro, *The Mechanism of Mendelian Heredity*, obra que influyó sobre una generación entera de genetistas y que sigue aún en el mercado. Vale la fecha de esa publicación, como pudiera igualmente valer otra elegida con pareja arbitrariedad, para señalar la clarificación de las relaciones entre las concepciones darwinianas y mendelianas. Empero, se trataba sólo del comienzo; una generación posterior de genetistas habría de obtener la prueba final de esas ideas. Las evidencias obtenidas por Morgan y sus colaboradores, sin embargo, indicaban ya claramente que el proceso de variación que precisaba Darwin como fuente de materia prima para la evolución *no* se debía a la ocurrencia de grandes mutaciones en cada generación, sino a la mezcla continua de la dotación genética, que proporciona nuevas combinaciones alélicas a cada nuevo individuo (salvo a los gemelos univitelinos, resultantes de la división del óvulo fecundado), y que ofrece la oportunidad de someter a ensayo mutaciones poco frecuentes.

VARIABILIDAD, LA SAL DE LA VIDA

Lo más destacable del sexo y la recombinación es que, conjuntamente, constituyen un mecanismo por el cual todos los miembros de una población pueden compartir diversas versiones de un mismo gen. Aunque no tenga yo más que dos alelos de cualquier gen humano, y en muchos de mis cromosomas los dos miembros del par portan una misma copia alélica en muchos de sus genes, mis hijos podrían heredar cualquier alelo de cualquiera de los genes humanos que se encuentre en una mujer fértil cualquiera. Es más, mis nietos heredarán cromosomas completamente distintos, obtenidos

por entrecruzamiento y recombinación de los cromosomas que mis hijos heredaron de mí y del juego que recibieron de su madre; el otro juego cromosómico de mis nietos procederá de un acervo igualmente grande de posibilidades potenciales, elaborado a partir del material genético de los padres de la persona (el progenitor de mis nietos) con que se haya casado mi hijo. Expresándolo en otros términos, no cabe duda de que el número de combinaciones génicas potenciales que pueden darse en los cromosomas de cualquier ser humano resulta enorme. Expresándolo en cifras, se obtienen valores de magnitud incomprensible, superiores incluso a la gama de las cifras astronómicas.

Francisco Ayala ha efectuado esos cálculos por nosotros; los presenta en su contribución a un número monográfico de *Investigación y Ciencia* sobre evolución.[19] Por término medio, en los seres humanos sólo el 6,7 por ciento de los genes son heterocigotos. Quiere ello decir que algo más del 93 por ciento de los alelos que portan los cromosomas de nuestras células son iguales en los dos miembros de todas las parejas cromosómicas. No parece ya tan impresionante la variación potencial, pero veamos. Poseemos alrededor de 100.000 genes; ese conjunto describe a un ser humano, determina nuestro fenotipo, mucho más complejo que el de la mosca del vinagre. «Sólo» 6.700 de esos genes contienen alelos distintos en los cromosomas homólogos, de modo que «tan sólo» existen 2 elevado a 6.700 ($2^{6.700}$) formas distintas en que pueden recombinarse nuestros cromosomas a la hora de elaborar los nuevos cromosomas que vayan a transmitirse a la generación siguiente. ¿Cómo interpretar esa cifra? Pasándolo a base 10, que nos resulta más familiar, se obtiene el valor, no menos incomprensible, de $10^{2.017}$ nuevas combinaciones de transmitir el material genético a nuestra descendencia. Dejémoslo en $10^{2.000}$. En su obra *Cosmology*,[20] Edward Harrison, de la Uni-

---

[19] *Investigación y Ciencia,* noviembre de 1978; número 26. págs. 18-33. El artículo de Ayala se titula «Mecanismos de la evolución».

[20] Cambridge University Press, 1981, página 343.

versidad de Massachusetts, efectúa un cálculo simple del número aproximado de nucleones (protones y neutrones: las partículas constituyentes del núcleo atómico) que debe haber en todas las estrellas y planetas de todas las galaxias del Universo. Ese mismo cálculo lo desarrolló en la década de 1920 el gran astrónomo Arthur Eddington, obteniendo las valoraciones actuales una cifra semejante, derivada de diversos supuestos razonables. En números redondos viene a ser 10^{80}.

Las sucesivas potencias de diez crecen de forma inusitada; la diferencia entre 10^{80} y $10^{2.000}$ es inmensamente mayor que la diferencia entre 80 y 2.000. Diez elevado a 82 es ya 100 veces mayor que 10^{80}. Para obtener $10^{2.000}$ debe multiplicarse 10^{80} por $10^{1.920}$; es decir, si escribiéramos 10^{80} como porcentaje de $10^{2.000}$ habría que poner 1.918 ceros detrás de la coma, y luego un uno. El número total de protones y neutrones del Universo entero es una insignificancia comparado con el número de posibles combinaciones del material genético que puede producir *un solo ser humano*. Quizá dé ello una idea de la variabilidad potencial de los genotipos humanos, es decir, de la diversidad de fenotipos que pueden someterse a la selección natural (que opera, por supuesto, sobre los individuos que componen las especies). La civilización nos aísla hoy en gran medida de la selección natural, pero esas mismas cifras resultan aplicables a nuestros ancestros, como lo son, en términos generales, a los demás macromamíferos.

Aunque sólo el 6,7 por ciento de los genes (en puridad, de los *loci* génicos) son heterocigotos en todo ser humano, en la población puede haber mucho más que dos alelos para cada gen. Se dispone del acervo genético entero a la hora de crear nuevos cromosomas, nuevos genotipos y nuevos fenotipos. Algunas combinaciones resultan muy adecuadas, y sus portadores prosperan y engendran muchos descendientes, lo cual resulta de gran importancia en lo que atañe a la evolución. Otros se traducen en fenotipos menos adecuados, y engendran menos descendientes. En efecto, la selección natural elige las mejores combinaciones alélicas, los grupos de ligamiento más eficaces. Pero es tal el potencial de la variabilidad, que incluso algunos individuos portan alelos que no constituyen las

mejores versiones posibles para sobrevivir en un ambiente dado (en un lugar y momento particulares). Si cambian las condiciones ambientales y esos alelos adquieren súbitamente gran valor, los individuos que los posean medrarán mejor y engendrarán más descendencia que los que dispongan de otros alelos, o grupos de ligamiento, que afecten a esa característica en particular. Muchos años después, al analizar el registro fósil, los paleontólogos quizás adviertan un cambio espectacular en la especie, y empiecen a hablar de equilibrio puntuado. El único requerimiento, sin embargo, es que cambiara el ambiente y se seleccionara de forma preferente una combinación distinta de entre el vasto acervo genético de la especie. No debe sorprender ya que los pinzones de Darwin se adaptaran tan soberbiamente, y en tan breve lapso de tiempo (en la escala temporal geológica), a los diversos nichos ecológicos que ocupaban en las islas del archipiélago de las Galápagos. Todo ello puede suceder sin que tan siquiera se produzca mutación alguna. De ocurrir alguna, su impacto inmediato podría ser escaso; se obtendría una nueva variedad de alguno de los genes, un alelo que quizá no conferiría ventaja especial inmediata al individuo que lo portase, pero que residiría en el acervo génico y adquiriría importancia cuando las condiciones le fueran apropiadas.[21]

Conclusión interesante de lo anterior es que no deben darse con excesiva frecuencia mutaciones ni recombinaciones, so pena de destruir nuevos alelos o grupos de ligamiento potencialmente benéficos antes de que hayan tenido ocasión de dispersarse por el acervo genético y de que se hayan sometido a ensayo en combinación con otros genes u otros juegos de cromosomas. Demuestran numerosos estudios que en todos los organismos vivos terrestres, del hombre al maíz, de la mosca del vinagre a las bacterias, la tasa de mutación viene a ser más o menos constante; se produce espontáneamente un cambio en cada par de genes y en cada generación por cada

[21] Se discute con mayor detalle la relación entre el sexo y la evolución, haciendo especial hincapié en nuestra especie, en *The redundant Male*, del que fui coautor junto con Jeremy Cherfas.

500.000 individuos de la población. R. A. Fisher demostró matemáticamente que esa reducida tasa de mutación, unida a la herencia mendeliana y a la recombinación estocástica de los cromosomas en nuevos grupos de ligamiento, constituyen exactamente lo requerido para explicar la evolución por selección natural. En realidad, estamos aquí invirtiendo los términos; lo que de hecho ha tenido lugar es que los propios procesos de mutación y recombinación evolucionaron, a lo largo de millones de generaciones, para ajustarse al modelo más eficaz. Los individuos que «utilizaron» la recombinación de forma tal que resultaba menos eficaz que como se emplea hoy se perdieron en la lucha por la supervivencia y no dejaron herederos; sólo sobreviven los más eficaces. En absoluto queda exento de selección el propio mecanismo de la herencia. Si bien resulta mucho menor de lo que Darwin imaginara, el papel de la mutación no deja por ello de ser fundamental. Los estudios del entrecruzamiento y la recombinación ayudan a explicar la aparición de algunas mutaciones, y sitúan otras en su contexto adecuado.

MECANISMOS DE MUTACIÓN

Las mutaciones (los errores que se producen al copiarse el material genético) constituyen en última instancia la fuente de variabilidad en que se apoya la evolución por selección natural. De no haberse registrado errores de copia, todos los seres vivos que pueblan la tierra serían réplicas exactas del primer ser. El proceso de copia debe poseer la suficiente precisión para que los descendientes se parezcan a sus progenitores; de hecho, la aparición de errores debe constituir un fenómeno infrecuente, pero deben producirse con la frecuencia justa para aportar materia prima a la evolución. La propia tasa de mutación se ha seleccionado por evolución a lo largo de miles de millones de años. Décadas después de los trabajos de Morgan, hasta abordarse la investigación de la doble hélice de ADN, seguía sin esclarecerse la naturaleza de tales errores de copia. En términos generales, podemos aún entender lo que

ocurre al producirse una mutación valiéndonos de un lenguaje que le hubiera resultado comprensible a un genetista de la década de 1920 informado de las últimas novedades de su especialidad.

Los cromosomas portan información que se emplea para construir y manejar el fenotipo del organismo en el que se encuentran las células que los albergan. Aun sin conocer en detalle cómo se comunica esa información, ni cómo la utilizan las diversas partes del organismo, se verá que la dotación genética entera del cromosoma actúa a modo de guía de supervivencia: describe lo que debe hacer cada parte del organismo y cómo deben reaccionar ante diversas circunstancias, ante diversos estímulos procedentes del exterior. La propia imagen de unos genes ensartados a modo de cuentas de collar informa ya de que ese mensaje vital codificado se ha escrito de forma lineal, como los renglones de letras y palabras que constituyen el mensaje que ahora mismo tiene ante sí el lector. Más adelante se verá lo oportuno de esa analogía; de momento tomémosla en sentido literal y veamos cómo puede alterarse el mensaje durante su copia.

El tipo más simple de «mutación» consistiría en la pérdida o la inserción de una letra. Imaginemos que alguien pasa a máquina la frase «Dormía el gato sobre el felpudo». Cualquiera que haya tomado lecciones de mecanografía recordará con qué facilidad cometía al principio variantes como «Dormía el ato sobre el felpudo» o «Dormía el ggato sobre el felpudo». Se trata de mutaciones puntuales, cambios que afectan a un solo punto del mensaje, supresiones o inserciones de un carácter. En un tercer tipo de mutación, la substitución, se remplaza una letra por otra; de la frase anterior podría obtenerse, por ejemplo, «Dormía el lato sobre el felpudo».

Cualquier alteración estocástica del mensaje genético casi con seguridad le privará de sentido, en todo o en parte. No cabe duda de que ese tipo de mutación resulta perjudicial; se traducirá en un fenotipo menos eficaz que el de sus competidores y saldrá derrotado de la lucha darwiniana por la supervivencia. Sin embargo, a veces, esos cambios producen frases nuevas dotadas también de sentido, aunque distinto que el del

mensaje original. Sustitúyase «Dormía el gato sobre el felpudo» por «Dormía el pato sobre el felpudo», y el mensaje también tendrá significado. Excepcionalmente, ese tipo de variación del mensaje genético se traduce en un fenotipo que desempeña alguna labor con más eficacia que sus rivales; una pequeña ventaja es todo lo que precisa la evolución.

No cabe duda de que la elaboración de nuevas variedades a partir de un organismo unicelular dotado de información genética sencilla por medio de mutaciones puntuales exigiría el transcurso de un tiempo enorme. En efecto, la evolución procedió en la Tierra a un ritmo extraordinariamente lento durante miles de millones de años a partir de la aparición de los organismos unicelulares. Se aceleró notablemente el proceso tras la «invención» del sexo y la recombinación (al menos así ocurrió en las especies sexuadas; pueblan aún profusamente el planeta los descendientes, casi inalterados, de aquellos organismos unicelulares originales).

La recombinación introduce la posibilidad de que se den nuevos tipos de mutación. Se dijo antes que, durante el entrecruzamiento, los segmentos cromosómicos se intercambian con fragmentos exactamente equivalentes de cromosoma homólogo; ello no siempre es del todo cierto. No habrá de sorprender, atendiendo a la naturaleza del proceso de copia, que a veces un trozo de cromosoma se invierta antes de insertarse en el lugar que le corresponde. Nuestro breve mensaje «Dormía el gato sobre el felpudo» diría ahora «Dormía el otag sobre el felpudo», lo cual no tiene mucho sentido. También la mayoría de estas mutaciones son perjudiciales, pero las inversiones, al igual que las mutaciones puntuales, aportan ocasionalmente valiosos elementos a la elaboración del fenotipo.

En la propia mitosis, durante la cual se produce una copia de los cromosomas, pueden surgir mutaciones de mayor alcance que la simple supresión o sustitución de «caracteres». El mecanismo de replicación de los cromosomas cae a veces en los mismos errores que un mecanógrafo cansado: copia las mismas «palabras», o repite u omite frases enteras. En una especie pluricelular como la nuestra, ese tipo de alteraciones

de las células somáticas no suele tener repercusiones. En cambio, si se producen en la fase de copia que, en la meiosis, sigue a la recombinación, existe cierta probabilidad de que el cromosoma alterado se transmita a la descendencia. A partir del espermatozoo o el óvulo se incorporará a todas las células del nuevo individuo y lo heredarán las generaciones siguientes si el individuo sobrevive y se reproduce. Una copia de más de un gen, o de parte de él, no satisfará ninguna necesidad, pero aun así se replicará fielmente en las subsiguientes divisiones celulares y se transmitirá de una generación a otra, cual si se tratara de un añadido al equipaje celular. No se valoró el verdadero potencial que ello ofrece a la evolución hasta las décadas de 1970 y de 1980; avancemos, no obstante, que esas «piezas de repuesto» de material genético pueden también mutar, constituir sucesivamente varias o muchas versiones inútiles hasta que, por azar, aparezca un modelo que aporte algún beneficio a las células que lo contienen. Pueden crearse así genes enteramente nuevos. Volveremos más adelante al tema, situándolo en el contexto histórico que le corresponde.

La copia, por tanto, puede introducir nuevos fragmentos de material en los cromosomas, puede alterar el mensaje codificado que determinen éstos y puede, por supuesto, omitir un segmento si los extremos del corte practicado en el entrecruzamiento meiótico se reúnen sin haber incorporado el trozo de cromosoma pertinente, que quedará a su aire. El trozo suelto quizá se pierda, si no logra copiarse a medida que procede la meiosis, o tal vez constituya ése el mecanismo de génesis de nuevos cromosomas. A veces, en la meiosis, se intercambian fragmentos de material entre cromosomas no homólogos, lo que también podría traducirse en la aparición de cromosomas nuevos. Dejemos aquí la relación de posibilidades; la regla empírica es que cualquier modificación de un mensaje lineal que podamos imaginar en una copia probablemente se dé, cuando menos ocasionalmente, durante la meiosis y la mitosis. Un ejemplo quizá ayude a subrayar la importancia de esos sencillos errores de copia. Como se ha dicho, los humanos poseen 23 pares de cromosomas, incluidos los sexuales. El gorila y el chimpancé, nuestras parientes más

próximos, tienen 24; la similitud entre los cromosomas de las tres especies es tal que pueden identificarse en todas ellas las parejas cromosómicas equivalentes. Una de las parejas humanas procede de la fusión de cromosomas muy similares a dos pares cromosómicos de chimpancés y gorilas. Las técnicas analíticas modernas descubren detalles más sutiles aún. La segunda gran diferencia entre el hombre y el chimpancé es que el juego cromosómico humano presenta seis inversiones respecto del primate; del gorila nos separan ocho inversiones. Llegan a advertirse al microscopio las diferencias que distinguen nuestros cromosomas de los de nuestros cercanos parientes, diferencias que, provocadas por un número muy escaso de mutaciones, se tradujeron en la aparición de tres especies a partir de un ancestro común que probablemente medrara sobre la tierra hace alrededor de cinco millones de años, según señalan las últimas pruebas disponibles. Tengámoslo en cuenta la próxima vez que presenciemos un guateque de chimpancés en el zoo.

DUPLICACIÓN DE CROMOSOMAS

Queda por citar otro tipo de mutación que, si bien no afecta directamente a nuestro proceso evolutivo, resulta de la mayor importancia para la supervivencia de la humanidad. Cuando una célula no logra dividirse después de que se hayan duplicado sus cromosomas, dispone, a partir de entonces, de dos juegos cromosómicos enteros. Quizá sufra subsiguientemente una división normal, copiándose la doble dotación cromosómica y engendrándose dos células con más material genético que el habitual. Denominamos diploide la célula que porta un juego normal de parejas cromosómicas; la duplicación da lugar a una célula, u organismo, tetraploide. En la reproducción sexual, igual que los organismos diploides dividen en dos su complemento cromosómico para obtener gametos haploides, la gametogénesis de los tetraploides produce células sexuales diploides. Pueden combinarse éstas con un gameto haploide de la pareja sexual del organismo, formán-

dose híbridos (ejemplares muy poco comunes) triploides, esto es, dotados de tres juegos de cromosomas. En la práctica pueden ignorarse tales organismos, puesto que sus cromosomas son incapaces de aparearse durante la meiosis; esos híbridos son estériles. Quiere ello decir, por ejemplo, que si una mutación produjera un ser humano tetraploide y éste engendrara un descendiente (circunstancia poco probable pero no imposible), el nuevo individuo no daría nietos al progenitor, no sería fértil; sus células, triploides, serían incapaces de producir gametos funcionales por meiosis y recombinación.

No ocurre así en los vegetales. Muchas plantas son partenogenéticas. Un mismo organismo, aprovechando muchas de las ventajas del sexo y la recombinación pero sin tener que molestarse en buscar pareja, produce gametos masculinos y femeninos, capaces de fecundarse mutuamente y de engendrar nuevos individuos. En el caso de registrarse una división anormal en alguna fase importante del desarrollo de una planta, por ejemplo en el sitio donde se esté formando una yema, crecerá la nueva estructura por multiplicación de los descendientes de una célula tetraploide: aparecerá toda una rama tetraploide, dotada de flores con gametos diploides. Las semillas obtenidas por autofecundación de esas flores se desarrollarán en plantas tetraploides. Se crea así, en efecto, una nueva especie, puesto que los ejemplares tetraploides sólo podrán cruzarse entre ellos. Nada impide que se registre ese fenómeno de forma repetida; también la hibridación de especies distintas alteraría el número cromosómico y crearía variedades portadoras de diversos múltiplos del juego cromosómico original. Se conoce ese fenómeno por poliploidía. Las plantas podrán aún reconocerse como miembros de una misma familia. Incluso un híbrido aparentemente infecundo, por acarrear un juego triploide de cromosomas, engendrará una nueva estirpe fértil si sufre el proceso de duplicación; en ese caso, la nueva variedad poseería gametos con tres juegos y adultos con seis.

La realidad es tan compleja como parece. El fenómeno resulta bastante habitual en la naturaleza y puede instarse en el laboratorio tratando las plantas con un extracto de azafrán. La

envergadura de los ejemplares poliploides suele ser mayor que la de sus equivalentes «normales», como cabría esperar de un individuo poseedor de células mayores de lo que «deberían». Poseen hojas más gruesas, flores mayores y frutos más carnosos, así como semillas de talla superior. De ahí la gran importancia que han tenido, y tienen, para la humanidad. Las plantas poliploides aportan mejor alimento. El primer trigo cultivado por el hombre, diploide, poseía 14 cromosomas (siete parejas). El trigo moderno, el empleado en la elaboración de pan, es una forma hexaploide de 42 cromosomas. Lo cual explica en gran medida que las plantas de trigo actuales sean mucho mayores y, sus semillas, de talla muy superior.

La poliploidía sin duda ha desempeñado un papel decisivo en el aumento de la cantidad de material genético, desde las minúsculas dotaciones bacterianas hasta la nuestra, constituida por muchas parejas cromosómicas de considerable tamaño. En su conjunto, las mutaciones ofrecen ayuda a la selección natural de muy diversas formas; aportan materia prima a la evolución y aseguran la separación de nuevas especies a partir de los linajes antiguos. Una mutación relativamente pequeña, que no afecte drásticamente al fenotipo, puede generar una variedad incapaz de cruzarse con la estirpe original, como ocurre en el caso de las variedades poliploides; a partir de ahí la selección no actúa ya sobre una sola especie, sino sobre dos. El equilibrio de todo ello es tan maravilloso que parece demasiado bonito para ser verdad. ¿Nada puede fallar? Desgraciadamente, sí. Algunos genes, por decirlo así, cometen trampa. Pero su conducta también nos informa del modo de proceder de la evolución.

GENES TRAMPOSOS

El fraude genético se aprovecha de la recombinación para dar ventaja a ciertos genes: procura que los alelos rivales no se integren en gametos funcionales, para que no formen parte del genotipo de la progenie. Descubrió el fenómeno, a mediados de la década de 1950 y en la Universidad de Wisconsin,

Yuichiro Hiraizumi, que trabajaba con *Drosophila*. En esos estudios, como en los que, desarrollados en el laboratorio de Morgan, habían arrojado los primeros atisbos sobre la recombinación, se analizaban los genes que afectan al color de los ojos de esas moscas. Los ojos de las de «tipo salvaje» tienen dos pigmentos, uno rojo claro y otro marrón, que, al combinarse, dan el rojo oscuro característico. Un tipo de mutantes posee ojos de color rojo claro; en otro falta el pigmento rojo y los tiene marrones; si ambos son defectuosos los ojos son blancos, carecen de pigmentación. Ambas mutaciones son recesivas: quedan sin efecto ante la presencia del alelo normal en el cromosoma homólogo. Y los dos genes se encuentran en el mismo cromosoma.

En los ensayos de Hiraizumi se cruzaban drosófilas de tipo salvaje con diversas razas puras de laboratorio de las que se conocía con precisión los patrones cromosómicos. En primer lugar, sin tener en cuenta la dotación de los cromosomas que no afectaban a la pigmentación ocular, se obtenían machos de ojos rojos con un cromosoma «salvaje» y otro de una de las cepas del laboratorio. Señalemos que no suele producirse entrecruzamiento en los machos de *Drosophila,* lo que constituye una ventaja más en el estudio de las mutaciones (un problema menos del que deban ocuparse los genetistas). Así, al cruzar los machos híbridos con hembras de ojos blancos de una cepa de laboratorio afectada de la doble mutación en ambos cromosomas, Hiraizumi esperaba que la progenie heredara de sus padres el cromosoma salvaje con los dos genes «buenos» o bien el cromosoma de laboratorio, que confería ojos rojo claro. No se habría producido mezcla de la dotación génica paterna, de modo que la mitad de la descendencia tendría los ojos rojo oscuro y, la otra mitad, blancos.

Efectuados unos 200 cruzamientos, esa fue la proporción que halló Hiraizumi *casi* siempre. En seis de los cruzamientos, en cambio, advirtió un hecho del todo inesperado: más del 95 por ciento de los descendientes eran de ojos rojo claro. Algo sorprendente había ocurrido; es más, el *mismo* fenómeno se había producido seis veces, en seis cromosomas distintos (aunque equivalentes) heredados de seis machos

diferentes de la población salvaje original. Los estudios subsiguientes revelaron que igual ocurría en una pequeña fracción de drosófilas de todas las poblaciones salvajes. En los experimentos realizados a continuación Hiraizumi y sus colegas comprobaron que el cromosoma portador del mensaje que confería color rojo claro alteraba a su homólogo durante la fase de apareamiento de la meiosis, de tal forma que los gametos que contuvieran el cromosoma normal no fueran funcionales. En efecto, los machos que poseían ese cromosoma mutante engendraban menos descendientes que los machos normales, señal de que se había saboteado la mitad de su progenie; en observaciones al microscopio electrónico se comprobó que la mitad de los espermatozoos procedentes de esos machos tenían la cola deformada.

Se ignora aún de qué medios se vale el cromosoma mutante para lograr sus propósitos. Lo cual no le resta importancia al hallazgo, que se opone al sentido de la evolución en el nivel individual y de especie. La merma de su descendencia constituye a todas luces una desventaja para el macho que porte ese paquete de genes; pero sí favorece al grupo de ligamiento. En este caso se identifica sin mayores dificultades ese grupo, puesto que, además del gen tramposo, contiene el gen que confiere ojos rojo claro. Pero quizás esté ocurriendo igual, de forma solapada, en cromosomas que no portan mutaciones tan destacadas del fenotipo. De hecho, no constituye ese en absoluto el único caso de fraude génico de la meiosis. Citaremos otro ejemplo en una especie de parentesco más próximo, en un mamífero, el ratón común. Un «trastorno» genético bastante común entre esos roedores produce individuos de colas anormales y que padecen otros defectos. Las mutaciones resultan muy lesivas, de modo que, a la luz de la interpretación tradicional de la selección, que opera sobre las variedades resultantes de la segregación mendeliana de los genes y la recombinación, su frecuencia debería ser muy inferior a la registrada. Se conservan porque, igual que en el ejemplo de *Drosophila*, los ratones que portan el grupo de ligamiento que determina esas mutaciones muestran tendencia a no producir espermatozoos «normales», aunque éstos po-

sean el grupo de ligamiento normal en combinación homocigótica en los cromosomas pertinentes.

Los análisis de estos tipos de mutación ofrecen nuevos enfoques al estudio detallado del proceder de la recombinación. Abren las puertas también a la generación artificial de esos mutantes (por cruzamiento o por ingeniería genética), que podría aplicarse al control de las plagas de insectos. Sin embargo, en el contexto actual, el punto fundamental es que aclaran los mecanismos evolutivos y de la selección natural.

La selección actúa sobre los *fenotipos*, no sobre los genes. Pero en la reproducción sí intervienen de forma destacada los genes y los cromosomas.

En términos antropomórficos diríase que a un gen cualquiera no «le preocupa» la naturaleza del fenotipo que determina, sólo le importa su propia reproducción. Esa es también, por tanto, la fuerza motriz del fenotipo; sólo alcanzan el éxito evolutivo quienes se reproducen. En expresión de Richard Dawkins, de la Universidad de Oxford, somos «máquinas de genes», sin otro propósito que el de copiarlos y transmitirlos. El egoísmo de los genes, la lucha por la supervivencia entre los alelos de un mismo gen, entre grupos de ligamiento y entre los propios cromosomas no resulta menos real y de menor importancia en la interpretación del proceso evolutivo que la que se libra entre los miembros de una especie y entre especies distintas. La aprehensión de la complejidad de los procesos que operan en el interior celular, en especial los que transcurren durante la meiosis, ha conferido una naturaleza enteramente nueva en la década de 1980 a los descubrimientos que realizó hace más de medio siglo una de las mayores biólogas que jamás haya existido. Barbara McClintock.

EL MAÍZ DE McCLINTOCK

McClintock nació en 1902, a los dos años de redescubrirse las leyes de Mendel. Hubo de padecer dos desventajas en el mundo científico de principios y mediados del siglo XX: en primer lugar, era un genio: en segundo lugar, era mujer. Hasta

la década de los 80 no recibió su obra un reconocimiento absoluto, otorgándosele entonces un alud de galardones atrasados, entre otros el premio Nobel de 1983 y una excelente biografía, obra de Evelyn Fox Keller, publicada justo antes del anuncio del Nobel. Todo ello era consecuencia, principalmente, de su segunda etapa de trabajos, de mediados de los 40 y posteriores: demostraba en ellos que algunos genes controlan el funcionamiento de otros, activándolos o desconectándolos en virtud de las circunstancias, y que los hay que pueden cambiar de posición en el cromosoma, «saltando» de un lugar a otro. Nada de ello suena a herejía en el contexto de la moderna interpretación del origen de las mutaciones y del «fraude» génico esbozada antes, pero sí lo parecía hace 40 años, y ello por dos razones. En primer lugar, el gran legado de la herencia mendeliana era el concepto de constancia de los genes. Tras aceptar no hacía mucho la existencia de «partículas» discretas de herencia que se ajustaban a leyes formuladas con precisión, no estaban preparados aún los biólogos para digerir que esas entidades constantes podían saltar de un lugar a otro del mismo cromosoma e interferirse mutuamente. Recordemos que hasta una década más tarde no descubrió Hiraizumi los genes tramposos de *Drosophila*. En segundo lugar, una razón más importante impedía el reconocimiento y aceptación de los trabajos de McClintock; en la década de 1940, la mayoría de los biólogos que se afanaban en determinar la estructura de los genes se interesaban por los aspectos de índole física y química, centrándose en componentes celulares cada vez menores y, en última instancia, en los genes y las propias moléculas de la vida. Muchos biólogos de esa nueva estirpe habían cursado estudios de física, careciendo por completo de conocimientos de botánica; incluso los de formación biológica juzgaban caduco el estudio de plantas enteras. Se encontró McClintock en restringida minoría, desde la década de 1940 hasta la de los 80, en su empeño de recabar Información genética fundamental por medio del estudio de organismos enteros. Y ni siquiera se trataba de una especie de reproducción rápida, como *Drosophila*, sino del maíz, que sólo da una generación por año. Parecía un retorno

a los tiempos de Mendel: de hecho, coincidía con Mendel en otro aspecto: se encontraba cuatro décadas por delante de sus contemporáneos, incapaces de asimilar sus técnicas y razonamientos.

Hacía tiempo que el maíz constituía el organismo de experimentación de Barbara McClintock. Al igual que los guisantes de Mendel, resulta, por varias razones, un material de estudio ideal. Destaca en primer lugar la presentación, casi exhibición, de la variabilidad: las hileras de grano de la mazorca. Se obvian los cuidadosos estudios al microscopio, ni hay necesidad de cazar moscas de cuatro milímetros y mirarles los ojos: basta con pelar la mazorca y observar las alineaciones de semillas de diversos colores que se muestran ante nosotros. Como expresó la propia McClintock, llega a «sentirse» el organismo entero, lo cual informa mucho más de cómo actúan *juntos* los genes que cualquier análisis molecular desarrollado en el laboratorio, aunque se estén investigando las moléculas biológicas.

McClintock se formó en la Universidad de Cornell, doctorándose en botánica en 1927, cuando no contaba aún 25 años. Decidió proseguir los estudios que, en *Drosophila*, habían permitido concluir que todo grupo de ligamiento se encuentran siempre en un solo cromosoma, pero utilizando en ellos el maíz en vez de la mosca del vinagre. Se trataba de unos trabajos bastante más importantes de lo que pueda parecer hoy a primera vista, puesto que, de hecho, la obra de Morgan y sus colegas no había *demostrado* la existencia de grupos de ligamiento, dispuestos en cromosomas. En puridad, las pruebas eran circunstanciales. Muchos habían realizado estudios de cruzamiento, en particular con *Drosophila*, antes de que McClintock emprendiera sus trabajos con el maíz, y otros tantos estudiaban los cromosomas; pero «no se reunieron —incluso trabajaban en lugares distintos».[22] McClintock propuso la conjunción de los dos enfoques, que se analizara los cromosomas de las *mismas* plantas empleadas en los experi-

[22] Cita de Barbara McClintock, en la página 45 del libro de Keller.

mentos de cruce. Mucho más tarde comentaría a Keller la reacción que suscitó su propuesta: «Los genetistas no lograban entenderlo: es más, me consideraban un poco loca por ponerlo en práctica.»[23] En su primer trabajo postdoctoral McCIintock se apartaba ya de las nociones en boga, demostrando un enfoque poco convencional, pero eficaz, del problema del tiempo.

Empezó trabajando sola, despacio, dado el largo ciclo de reproducción del maíz, pero por eso mismo disponiendo de tiempo suficiente para interpretar los cambios entre una generación y otra, lo que no es el caso de los especialistas en *Drosophila,* a veces casi inundados por la sucesión de generaciones, una cada dos semanas En 1929 empezó a colaborar con ella una joven alumna, Harriet Creighton; juntas (pero fundamentalmente bajo la dirección de McClintock) completaron los experimentos. Los estudios confirmaron plenamente la existencia real de los grupos de ligamiento, y superaron a los análisis efectuados hasta la fecha, por cuanto identificaron al microscopio las alteraciones cromosómicas asociadas a ciertos cambios fenotípicos. En un caso, la cepa de maíz utilizada presentaba heterocigosis para el color de los granos; sus cromosomas producían granos oscuros o bien granos claros. Teñidas las células para su examen microscópico, se advirtió que la diferencia entre los fenotipos coloreados y los que carecían de color estaba asociada a un cambio del cromosoma número 9; el de las plantas con color presentaba un botón que faltaba en las incoloras.

Se publicaron los resultados en 1931, en parte a instancias de T. H. Morgan, que visitó Cornell y conoció los trabajos de Creighton y McClintock. Pese a no comentarlo con el equipo de Cornell, Morgan sabía que, en Europa, Curt Stern se encontraba a punto de concluir estudios similares de la recombinación de genes concretos, correlacionándola con alteraciones morfológicas del fenotipo de *Drosophila.* «Me pareció», diría Morgan más tarde, «que había llegado el momento de

---

[23] Ibídem.

darle al maíz una oportunidad de vencer a *Drosophila.*»[24] Los trabajos de Morgan, desarrollados la década anterior, habían señalado el comienzo de la aceptación de la genética mendeliana; la obra de McClintock y Creighton, y la confirmación de la de Stern, señalaron el final del principio. Morgan recibió el premio Nobel sólo dos años después de publicarse las investigaciones de Creighton y McClintock que por fin *demostraban* la existencia de grupos de ligamiento y de la recombinación; dado el prudente conservadurismo del Comité Nobel, siempre preocupado en no otorgar el galardón demasiado pronto, por si se demostrara luego que el honrado había cometido algún error, probablemente no se trate de ninguna coincidencia.

Ese mismo conservadurismo probablemente impidió que se le concediera entonces el Nobel a McClintock. En aquellos días no solía honrarse de ese modo a las mujeres, al menos en solitario. Podía aceptarse la concesión de uno a Marie Curie a principios de la década de 1900, pero sólo compartiéndolo con su marido Pierre (aun cuando, con todos los respetos hacia Pierre, no fue la suya la contribución principal al trabajo supuestamente conjunto). De haber trabajado en solitario, probablemente hubiera compartido McClintock el galardón de Morgan; desde la perspectiva actual, no parece haber otra explicación a que se le negara ese reconocimiento que la de que su colega. Harriet Creighton, también fuera mujer; a los ojos del Comité Nobel, insignes varones probablemente rodeados de humo en alguna habitación de Estocolmo, conceder medio premio Nobel a dos mujeres a la vez sin duda hubiera superado los límites de lo razonable. Puede que la decisión ni siquiera fuera consciente; probablemente ni llegara a pasar por la cabeza de los jueces el considerar suficientemente en seno a esa mujer para valorar el mérito de su obra. Lo irónico del caso es que, gracias a sobrevivir hasta edad avanzada (los premios Nobel nunca se otorgan a título póstumo) McClin-

[24] La cita se ha tomado de la página 59 de *A Feeling For the Organism,* de Evelyn Fox Keller.

tock recibió por fin el galardón por unos trabajos que los miembros del Comité de los años 30 hubieran considerado más desaforados e incomprensibles que la misma idea de que una mujer hiciera ciencia.

Se abordarán en su lugar los detalles del asunto. McClintock siguió por su camino, que más tarde se uniría a la avenida principal del progreso biológico: pero no cabía ya duda de cuál era el reto fundamental que se le planteaba a la biología en la década de 1930. Gracias a Morgan. McClintock y los restantes autores se había demostrado la existencia real de los genes y se había identificado su localización en los cromosomas. Sin embargo, ¿qué *eran* los genes? ¿*Cómo* lograban controlar a células y organismos? No podía darse respuesta a esas cuestiones por medio de cruzamientos, ni tampoco por observación al microscopio. La solución debía hallarse a través de investigaciones en el nivel molecular, de índole química, no biológica. Por fortuna para los biólogos, justo entonces, a principios de la década de 1930, los químicos disponían, por fin, de los medios adecuados para enfrentarse al análisis de las moléculas que componen los genes. La química se encontraba lista para echarle una mano a la biología, y ello porque una nueva interpretación de la física, la física cuántica, estaba transformando la química.

SEGUNDA PARTE

ADN

«No ha escapado a nuestra atención que el apareamiento específico que postulamos sugiere de inmediato un posible mecanismo de copia del material genético.»

Francis Crick y James Watson
Nature, 1953

IV. FÍSICA CUÁNTICA

«Los seres vivos están integrados por moléculas inanimadas. Cuando se examinan individualmente, estas moléculas se ajustan a todas las leyes físicas y químicas que rigen el comportamiento de la materia inerte.»

Procede esa cita de la primera página del capítulo 1 de la excelente obra de introducción de Albert Lehninger *Bioquímica*; no podría yo mejorarla. Los objetos vivos están formados por moléculas sin vida; si pretendemos comprender los procesos químicos de la vida hemos de entender los de las moléculas que no la tienen, así como las leyes de la física que subyacen a toda interpretación de la química. Hoy forman parte del lenguaje cotidiano términos como «átomo», o «molécula»; su empleo no se halla restringido a los debates entre físicos y químicos, pero convendrá recordar su significado exacto antes de adentramos en temas más complejos. Toda la materia está compuesta de átomos, diminutos constituyentes fundamentales considerados antes indivisibles, que forman todo lo que vemos y percibimos. Elemento es la substancia compuesta por un solo tipo de átomo: por ejemplo, un diamante consta de miles y miles de millones de átomos idénticos, a saber, átomos de carbono. No todos los elementos resultan tan exóticos ni valiosos como el diamante; también el hierro es un elemento. Sin embargo, la mayoría de los objetos con que topamos cotidianamente no son elementos, sino compuestos: combinaciones de dos o más elementos. Los bloques constitutivos de los compuestos son substancias mayores que los átomos, son moléculas; se producen éstas al combinarse los átomos que forman los elementos de que consta el compuesto. El gas dióxido de carbono constituye una combinación de carbono y oxígeno. En este caso, cada átomo de carbono se combina con dos átomos de oxígeno, formándose miles y miles de millones de moléculas idénticas

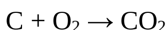
de dióxido de carbono, de CO_2. Por supuesto, el aire que respiramos contiene oxígeno, pero no se encuentra en forma de átomos aislados, sino que se empareja en moléculas diatómicas de O_2.

ÁTOMOS Y MOLÉCULAS

La interpretación moderna de la estructura atómica de la materia se remonta sólo hasta finales del siglo XVIII; investigaba por entonces el químico francés Antoine Lavoisier el proceso de la combustión. Hasta la segunda mitad del siglo XIX no se generalizó la noción de que un gas se componía de gran número de pequeñas «bolas» macizas (átomos o moléculas), en continuo movimiento y que colisionaban entre sí y contra las paredes del recipiente que lo contuviera, lo que generaba una presión expansiva. En 1897 se descubrieron los electrones, caracterizándoseles como diminutas partículas dotadas de carga negativa, pequeñas piezas que podían desprenderse de los átomos en circunstancias apropiadas; en el siglo XX el cuadro representaba ya una nube de electrones alrededor de un denso núcleo atómico central, denominación ésta que venía a ser una mimesis intencionada del núcleo celular. Se descubriría más tarde que tampoco el núcleo resultaba indestructible: era susceptible de fusión y de fisión, procesos que subyacen tanto a la bomba atómica como a los reactores nucleares. En lo que atañe a la historia de la química sólo nos interesa aquí comprender la conducta de los electrones, puesto que la nube electrónica constituye la cara visible de los átomos; los electrones más externos de la nube interactúan directamente con otros átomos al combinarse en la formación de moléculas.

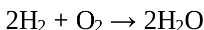
Antes del descubrimiento de los electrones, la interpretación de las combinaciones entre elementos, y de las proporciones fijas en que lo hacen a la hora de generar compuestos (por ejemplo, un átomo de carbono por dos de oxígeno), no podía basarse más que en reglas empíricas. Se deducían éstas de la observación repetida de muchos experimentos, de la

medición, por ejemplo, de cuánto dióxido de carbono aparece al quemarse en presencia de oxígeno cierta cantidad de carbono. Los átomos parecían establecer enlaces entre sí de acuerdo con ciertas reglas, pero nadie sabía por qué habrían de ser aquéllas las reglas y no otras. Sostenían las normas, por ejemplo, que un átomo de carbono podía combinarse con una molécula diatómica de oxígeno, reacción que cabía denotar como



$$C + O_2 \rightarrow CO_2$$

Por el contrario, siempre que se combinan oxígeno e hidrógeno bastan dos átomos de éste para «satisfacer» a cada átomo de oxígeno:



$$2H_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O$$

o, en palabras, dos moléculas diatómicas de hidrógeno se unen a una molécula diatómica de oxígeno y forman dos de agua.

A partir de observaciones de ese tipo los químicos desarrollaron el concepto de que toda clase particular de átomos sólo era capaz de establecer un número determinado de enlaces con otros átomos. Los de hidrógeno pueden establecer un solo enlace; los de oxígeno dos, razón por la cual logran unirse a un par de átomos de hidrógeno; los átomos de carbono forman cuatro, de ahí que se empalmen a dos oxígenos. En efecto, de acuerdo con esa línea de razonamiento, cuatro átomos de hidrógeno se enlazan a un solo carbono, rindiendo una molécula de metano:



$$2H_2 + C \rightarrow CH_4$$

De hecho, la norma resulta válida para un gran conjunto de reacciones químicas en las que participan diversos elementos y compuestos, y ello pese a que, como se verá, el átomo de carbono constituye un caso aparte. Sin embargo, al lado del dióxido de carbono, agua y metano, las moléculas biológicas, las moléculas de la vida, resultan tan complejas que en el siglo XIX se creía aún que su comportamiento debía res-

ponder a normas superiores a las que rigen las simples leyes de la química. De hecho, nadie conocía entonces esas leyes químicas, por lo que difícilmente podía comprobarse si lograban dar explicación satisfactoria al comportamiento de las complejas macromoléculas.

LAS MOLÉCULAS BIOLÓGICAS

En efecto, los seres vivos son complejos y poseen una elevada organización; pero sabemos ya que no hay necesidad de acudir a leyes científicas nuevas para dar explicación a esos rasgos. De igual modo que todo organismo, como nosotros mismos, consta de muchos órganos distintos, a cada uno de los cuales le corresponde un papel en el mantenimiento de la funcionalidad del organismo entero, también, en un nivel inferior, contienen los tejidos de todo ser muchos tipos de moléculas complejas. Según parece, cada uno de esos compuestos químicos, como ocurre con los órganos, participa de manera específica en el correcto funcionamiento del todo; algunas de esas moléculas llegan a constar de decenas, incluso centenares, de miles de átomos.

La esencia de la vida, que en última instancia responde a la actuación concertada de esas complejas moléculas, es la capacidad de lo vivo para extraer energía de su entorno y emplearla en la elaboración de su propia estructura y en la copia de sí mismo, en su reproducción. La luz del sol, retenida por los vegetales en la fotosíntesis, constituye la fuente última toda la vida de la superficie terrestre. Las células operan a modo de motores químicos: almacenan y transmiten la energía en forma química, por medio de moléculas ricas en energía que pueden liberarla donde y cuando interese; los animales explotan ese almacén energético comiendo plantas, u otros animales, que a su vez se han alimentado de plantas. (Se ha descubierto hace poco que ciertos organismos medran en las profundidades oceánicas, lejos de toda fuente de luz solar; obtienen la energía de fuentes de calor submarinas de origen volcánico y llevan una vida desconectada absoluta-

mente de la red ecológica a la que subyacen. Sin embargo, igual que nosotros, dependen de una fuente externa de energía.)

La mayoría de los compuestos químicos de los organismos vivos contienen carbono, de ahí que se denomine química orgánica al estudio de los compuestos de carbono (cualquier cosa algo más compleja que el dióxido de carbono). De forma característica, las moléculas dotadas de alguna importancia para la vida contienen igualmente átomos de hidrógeno, oxígeno, fósforo y nitrógeno. De éstas, la familia de mayor trascendencia en lo que atañe a la estructura y funcionamiento de los seres vivos es la de las proteínas; su denominación viene a significar «principal» (entre las moléculas orgánicas). Una sola célula de la bacteria común *Escherichia coli* (que, entre otros lugares, habita nuestro intestino) contiene alrededor de 5.000 tipos distintos de moléculas orgánicas, de los cuales 3.000 corresponden a diversas variedades de proteínas. En nuestro cuerpo se encuentran más de 50.000 proteínas distintas, todas las cuales participan en el correcto funcionamiento del organismo entero. Tal es su variedad, que probablemente ninguna de ellas sea exactamente igual a las que posee *E. coli*; cada especie dispone de un conjunto propio de proteínas. En el nivel estructural inmediatamente inferior, sin embargo, todos los seres vivos son prácticamente iguales.

La cantidad de materia que se encuentra en una molécula viene indicada por sus peso molecular, ajustado a una escala en la que un átomo de hidrógeno (el elemento más ligero) pesa la unidad. En esa escala, el carbono pesa 12 unidades. El peso molecular de las proteínas va de unos pocos miles a varios millones de unidades. No obstante, todas ellas están compuestas de subunidades mucho menores, los denominados aminoácidos, enlazados formando cadenas que se pliegan sobre sí mismas. Los pesos moleculares típicos de los aminoácidos son ligeramente superiores al centenar de unidades, lo que da idea del enorme número de aminoácidos que componen las proteínas. El punto verdaderamente importante de la cuestión es que todas las proteínas de todos los seres vivos de la Tierra constituyen permutaciones y combinaciones de

un *mismo* juego de aminoácidos, de sólo 20 variedades distintas. Los aminoácidos no presentan propiedades biológicas intrínsecas, no se trata de moléculas vivas. Sin embargo, combinados en proteínas constituyen la materia prima de la vida. Por supuesto, existen muchos más aminoácidos que los 20 que se emplean en la elaboración de las proteínas; que todos los seres vivos de nuestro planeta empleen los mismos 20 sillares de la vida, y de forma muy parecida, constituye uno de los indicios más sólidos de que todos descendemos de una misma molécula ancestral que descubrió el truco de la vida: cómo extraer energía del entorno y emplearla para elaborar copias de sí misma. Probablemente otras moléculas lo descubrieran también, más o menos contemporáneamente, pero, a lo que parece, sólo una variedad ganó la lucha por la supervivencia y ha dejado descendencia en la Tierra actual.

El número de 20 se encuentra a conveniente proximidad de otra cifra de trato cotidiano, que inmediatamente dará idea del enorme potencial de variedad que encierran las proteínas: constan éstas de combinaciones de 20 aminoácidos alineados siguiendo diversos órdenes en cadenas de longitud arbitraria. Los textos constan de combinaciones de 28 letras (en nuestro alfabeto), más una serie de signos de puntuación, alineados en diversos órdenes en cadenas de longitud arbitraria, que suelen «plegarse» para que queden dispuestos a lo largo de las páginas. Del mismo modo que las letras de nuestro lenguaje pueden combinarse en infinidad de textos, también cabe combinar los 20 aminoácidos de que se vale la vida en una ingente variedad de proteínas distintas. Las proteínas se elaboran en las células; en última instancia, el papel del material genético que portan los cromosomas consiste en señalar a la célula cómo y cuándo fabricar los diversos tipos de proteína. Sin lugar a dudas, la información almacenada en los cromosomas debe ser tan detallada y compleja como la «codificada» por los 20 caracteres del «alfabeto» aminoacídico. En las proteínas, el mensaje lo constituyen las macromoléculas, moléculas de gran tamaño, mientras que las letras del código son moléculas de tamaño relativamente pequeño, los aminoácidos. Un sistema de codificación muy semejante porta el mensaje gené-

tico de los cromosomas: la famosa doble hélice. Gran parte de lo que queda de libro se dedica a la historia del desciframiento de ese código. Se sigue directamente de la interpretación del enlace químico, desarrollada a finales de la década de 1920 y principios de la de 1930 por el premio Nobel Linus Pauling; interpretación que a su vez se basó en los avances de la física atómica registrados durante el primer cuarto de nuestro siglo (la comprensión de la naturaleza del electrón y de su comportamiento, como parte constitutiva del átomo, en el marco de la física cuántica).

LA TRANSFORMACIÓN DE LA FÍSICA

A principios de la década de 1890 el mundo de los físicos parecía hallarse en orden y comprenderse de forma razonablemente aceptable. Se dividía ese mundo en dos partes: materia y radiación. La materia estaría constituida por átomos, diminutos objetos macizos, indestructibles y que se despedían mutuamente cual bolas de billar que colisionaran, pero que también podían adherirse y formar moléculas por medio de procesos mal conocidos. Gracias a las ecuaciones desarrolladas por el escocés James Clerk Maxwell podía describirse aún con más detalle la radiación electromagnética, en concreto la luz, como una forma de vibración, como ondas del «éter lumínífero», comparables a las que se forman en un estanque. Sin embargo, al aproximarse el cambio de siglo, una serie de descubrimientos vendría a trastocar la ordenada apariencia del mundo de los físicos. La física, la química y la biología jamás volverían a ser iguales.

En noviembre de 1895 el físico alemán Wilhelm Roentgen descubrió una forma de radiación hasta entonces desconocida, denominada hoy rayos X. que atravesaba la mayoría de las substancias, provocaba la formación de imágenes en las placas fotográficas, aunque por razones de seguridad se encontraran envueltas en papel, y presentaban otras muchas y curiosas propiedades. A los pocos meses de su descubrimiento, y pese a ignorarse la naturaleza de ese nuevo tipo de radiación

penetrante, los rayos X se aplicaban ya al diagnóstico clínico: los médicos obtenían con ellos imágenes de fracturas óseas o de órganos internos sin necesidad de acudir a la cirugía. El descubrimiento de Roentgen, que rompió el molde de la física del siglo XIX, constituye un hito adecuado para señalar el comienzo de la física moderna; en efecto, por su obra recibió, en 1901, el primer premio Nobel de física. El descubrimiento resultó en gran medida fortuito y, en puridad, llegó desfasado a la nueva imagen del mundo que emergía a finales del siglo XIX.[25] Ya en 1858 habían descubierto los físicos otra forma de radiación, los denominados rayos catódicos, que se generan al conectar en un circuito eléctrico dos placas de metal encerradas en un tubo de vidrio, de manera que una de ellas se cargue positivamente (el ánodo) y la otra negativamente (el cátodo). Al extraer el aire del tubo hasta que no quede más que trazas de él, se emiten, desde el cátodo, esos rayos catódicos. Su choque contra la pared de vidrio del recipiente lo hace fluorescer, y logran que el gas remanente brille con intensidad, dependiendo el color emitido de la composición del gas de que se trate. En ello se fundamentan los tubos de neón, hoy profusamente empleados en los rótulos de publicidad, y uno de los tipos habituales de tubos fluorescentes. Roentgen efectuó el descubrimiento de los rayos X cuando investigaba sobre los rayos catódicos; advirtió que se emitían rayos X cuando los rayos catódicos incidían sobre ciertos materiales. Sir William Crooks postuló en 1879 que los rayos catódicos eran partículas cargadas de electricidad negativa. En 1897, otro inglés, J. J. Thomson, demostró la veracidad de la hipótesis y midió el cociente entre la carga *(e)* y la masa *(m)* de la partícula que hoy denominamos electrón.

El minúsculo valor de ese cociente, *e/m*, y el hecho de que fuera exactamente igual para todos los «rayos catódicos»,

---

[25] El sucinto relato de la transformación de la física, desde la década de 1890 hasta la de 1920, presentado aquí no puede ser más que un rápido esbozo que prepare la escena para la nueva interpretación de los átomos que habría de revolucionar la química en la década de 1930. Mi obra *En busca del gato de Schrödinger* recoge la historia completa.

llevó a Thomson a concluir que esos rayos eran de hecho un chorro de partículas idénticas, que esas partículas formaban parte de todos los átomos y que los electrones de todos los átomos eran iguales. Había demostrado que el átomo era subdivisible; no podía ya considerarse una bola de billar indestructible. Thomson dio también el primer paso hacia la explicación de otro fenómeno, descubierto en 1888: el efecto fotoeléctrico. Cuando incide luz sobre una placa metálica, y su longitud de onda es inferior a cierto valor crítico que depende del material empleado, la superficie de la placa emite partículas dotadas de carga negativa. (El espectro óptico de la luz visible —el arco iris— se extiende desde el rojo, el color de longitud de onda más larga, hasta el violeta, que tiene la más corta; el espectro electromagnético se prolonga, invisible a nuestros ojos, por ambos extremos: hacia el infrarrojo, de onda larga, y el ultravioleta, de onda corta, y más allá.) Thomson identificó como electrones aquellas partículas de carga negativa, preparando el escenario para que, según veremos, se diera el siguiente paso en el avance de la física.

Entre el descubrimiento de los rayos X y la identificación definitiva por parte de Thomson de que los rayos catódicos eran electrones, el físico francés Henri Becquerel descubrió, en 1896, que el elemento uranio emitía espontáneamente otra forma de radiación. Se dio en denominar radiactividad a esa actividad emisora. En 1900, el matrimonio Curie, Pierre y Marie, había aislado ya otros elementos radiactivos; por su parte, el físico británico Ernest Rutherford había identificado tres tipos distintos de radiación producidos por esos elementos, que denominó alfa, beta y gamma, en orden ascendente de capacidad de penetración. A comienzos del siglo XX la física padecía, por tanto, los dolores propios de toda transformación. El átomo *no* era indestructible; se habían descubierto nuevos tipos de radiación, pero se ignoraba su origen, y debía abordarse la investigación de una nueva partícula, el electrón, que parecía ser una porción de átomo, desprendida de él. En los avances químicos que allanaron el camino al nacimiento de la biología molecular resultan de la mayor trascendencia el electrón y el lugar que ocupa en el átomo.

Pero no pueden entenderse éstos sino en el contexto de la nueva interpretación de la materia y la radiación surgida en 1926.

PARTÍCULAS Y ONDAS

En realidad, la radiación alfa no interviene directamente en el relato que nos ocupa. A principios del siglo XX se había establecido que eran partículas dotadas de movimiento rápido: esas partículas equivalían exactamente a átomos de helio de los que se hubiera extraído dos electrones, es decir, a iones de helio con carga positiva. También se sabía que la radiación beta eran partículas rápidas: electrones, o rayos catódicos. Sin embargo, al igual que los rayos X, la radiación gamma tardó algo más en desvelarse. Hacia 1905, transcurrido un período inicial de confusión, se aceptó mayoritariamente que los rayos gamma constituían una forma más intensa de radiación X, más potente e incluso más penetrante. Explíquense los rayos X y, por deducción, se conocerá la naturaleza de los rayos gamma. ¿Qué eran, sin embargo, los rayos X? Hasta 1912, la mayoría de los físicos suponía que los rayos X eran fogonazos (pulsos), breves pero intensos, de radiación electromagnética, que se propagaban de forma similar, aunque no idéntica, a la luz. Parecía continua la radiación, se decía, porque los pulsos se sucedían con tremenda rapidez, igual que suena sin solución de continuidad un timbre eléctrico al incrementarse la velocidad de percusión de la campana. Según parece, el argumento principal en favor de esa interpretación fue la capacidad de los rayos X (y los gamma) para impresionar placas fotográficas. Hasta entonces no se conocía esa propiedad más que en la luz, de modo que, si los rayos X eran capaces de impresionar emulsiones fotográficas, debía tratarse de una forma intensa de luz. Discrepaban de ello algunos físicos, especialmente en Inglaterra. Tras el éxito de Thomson al identificar los rayos catódicos como partículas con carga, los físicos británicos pretendieron explicar de manera parecida las restantes formas de radiación que acababan de descubrir-

se. En particular. William Henry Bragg se propuso explicar el comportamiento de los rayos X considerándolos un chorro de partículas desprovistas de carga eléctrica.

Mientras persistía a lo largo de toda la primera década del siglo XX el debate sobre si los rayos X eran ondas o partículas,[26] la mayoría de los científicos no dudaba de que los electrones eran partículas, y que la luz ordinaria era un fenómeno ondulatorio. El físico alemán Max Planck había avanzado ya en 1900 que la naturaleza del espectro de radiación generado por un objeto caliente podía explicarse por medio de unidades discretas de energía electromagnética: lo cual solía interpretarse en el sentido de que los átomos sólo podían aceptar o emitir luz en unidades discretas, y no de que la propia luz estuviera compuesta de unidades discretas. Probablemente fue Albert Einstein, a la sazón en los albores de su carrera científica y desconocido por la mayoría, el único que, a principios de siglo, consideró seriamente la posibilidad de que la luz pudiera comportarse como un chorro de partículas. En 1905, Einstein propuso una explicación del efecto fotoeléctrico que se apoyaba en el supuesto de que la luz constaba de paquetes discretos, a modo de partículas (lo que hoy denominaríamos fotones).

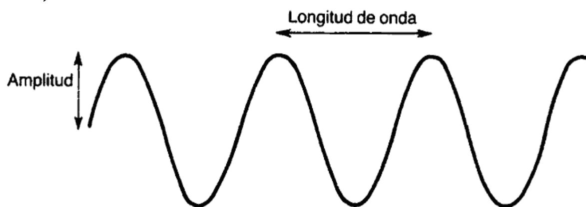


Figura 4.1 Una onda.

Siempre que dispusiera de energía suficiente, un solo fotón podría colisionar contra un electrón de un átomo metálico y expulsarlo de él; en esta interpretación, la posesión de más

[26] El asunto de los rayos X, y su relación con el debate onda/partícula, se expone con fascinante detalle en una reciente obra de Bruce Wheaton. *The Tiger and the Shark*.

energía se correspondía exactamente con la posesión de una longitud de onda más corta en la interpretación clásica. La interpretación einsteiniana de los ensayos explicaba todos los detalles conocidos del efecto fotoeléctrico, lo que no era el caso de la teoría ondulatoria.

Robert Millikan, físico experimental norteamericano, sí tomó en serio la propuesta de Einstein. Pero no aceptaba la interpretación einsteiniana de los datos; en su enfoque inicial del problema pretendió *refutar* la idea de Einstein de que la luz se presenta en forma de partículas, esto es, que está «cuantizada». De 1906 a 1914 trabajaron en ello Millikan y sus colaboradores, hasta demostrar, para satisfacción propia, que Einstein se hallaba en lo cierto, que la mejor interpretación del efecto fotoeléctrico era la sugerida por Einstein en 1905, y que, en muchas ocasiones, la mejor descripción de la luz era, en efecto, que se trataba de un chorro de partículas. Los fotones parecían ser cosa real, aunque quizá no tanto como los electrones. Como era preceptivo, Einstein recibió en 1922 el premio Nobel (en realidad se trataba del correspondiente a 1921, que se pospuso un año). Sin embargo, viéndose los físicos forzados a aceptar que la luz mostraba a la vez propiedades de onda y de partícula, según el experimento de que se tratara, el debate acerca de la naturaleza de la radiación X parecía decantarse en favor de la noción ondulatoria.

El primer avance de importancia se produjo en Alemania, obra de Max Laue. Una de las características más notables de las ondas es que pueden interactuar mutuamente: interfieren y generan configuraciones características de picos y valles. Lo cual vale tanto para las ondas superficiales de un estanque como para dos haces de luz cuidadosamente preparados para que se hallen en fase (al efecto se hace pasar la luz generada por una sola fuente a través de dos diminutos orificios practicados en un cartón). La luz que se esparce a partir de los estenopes se solapa e interfiere, creando una configuración característica de bandas claras y oscuras (el patrón de difracción) sobre otro cartón, situado en el lado contrario al de la fuente de luz. Ese efecto, y otros similares, sólo pueden explicarse en términos de movimiento ondulatorio; la interpreta-

ción ondulatoria que se dio a la luz en el siglo XIX se fundamentaba en experimentos de ese tipo.

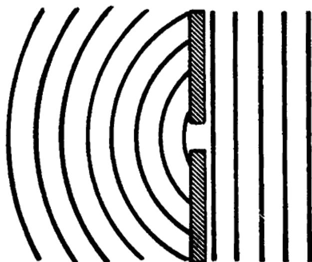


Figura 4.2 Después de atravesar un pequeño orificio, las ondas paralelas, o planas, se dispersan en semicírculo.

En 1912 no cabía ya duda de que si los rayos X debían considerarse ondas como las de la luz, habrían de tener longitudes de onda muy cortas, correspondientes a energías muy altas. Por tanto, para obtener el patrón de difracción de un haz de rayos X habrían de disponerse dos o más estenopes muy próximos entre sí. Razonó Laue que el espaciado entre los átomos de un cristal se ajustaría precisamente a ese requisito; atendiendo a su sugerencia, Walther Friedrich y Paul Knipping, del Instituto de Física Teórica de Munich, llevaron a cabo el ensayo. Dirigieron un estrecho haz de rayos X contra un cristal de sulfuro de zinc, tras el cual habían dispuesto una placa fotográfica. Al revelarla se advirtió el patrón que cabía esperar en el caso de que los rayos X fueran ondas y hubieran interferido mutuamente según lo hacía la luz. Se ignoraba aún, sin embargo, cómo se producía exactamente la interferencia. Un cristal consta de gran número de átomos dispuestos en red, espaciados uniformemente y prolongándose en capas en todas direcciones, situación mucho más compleja que la de los dos minúsculos estenopes practicados en el cartón. Las fotografías mostraban patrones de difracción muy complicados, para los que no se encontraba de momento explicación satisfactoria.

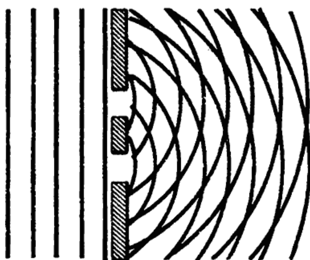


Figura 4.3 Las ondas circulares que surgen de dos estenopes interfieren mutuamente. En ciertos puntos se suman; en otros se anulan.

No tardó mucho en darse con ella. Pronto tuvieron noticia del descubrimiento, en Inglaterra. Bragg y su hijo. William Lawrence Bragg, a la sazón alumno de la Universidad de Cambridge. Bragg padre (William) pretendió en principio explicar el fenómeno atribuyendo a los rayos X características de partículas neutras, pero el hijo (al que suele llamarse sin más Lawrence) advirtió pronto que, de hecho, los alemanes habían descubierto un equivalente, en rayos X. de la difracción óptica. Lawrence Bragg elaboró las reglas que permiten predecir con exactitud dónde deben aparecer las manchas claras cuando un haz de rayos X de cierta longitud de onda incide, con un ángulo dado, sobre una red cristalina de determinado espaciado entre átomos. Desarrolló una ecuación, la denominada ley de Bragg, con la cual puede reseguirse el camino en sentido inverso: a partir de la medida de las manchas claras de las fotografías, y conocido el espaciado de los átomos del cristal, se calcula la longitud de onda exacta de la radiación X original. La mayoría de sus trabajos los realizó y publicó por entonces el joven Bragg en colaboración con su padre, que actuaba a la vez de guía y de mentor, pero que en realidad constituía el miembro subordinado del tándem en esas investigaciones revolucionarias. Compartieron el premio Nobel de física de 1915 por su obra conjunta (Lawrence se enteró de ello, a los 25 años de edad, encontrándose de servicio activo en Francia).

Así pues, en 1915. Millikan había establecido ya la veracidad de la hipótesis de Einstein según la cual la luz podía comportarse como partícula y también como onda; casi simultáneamente se resolvía el debate sobre la naturaleza ondulatoria o corpuscular de los rayos X en favor de que, al igual que la luz, eran ondas. Quedaba por salvar un escollo: si los rayos X compartían las propiedades de la luz, y Einstein se hallaba en lo correcto, entonces los rayos X también debían comportarse a veces como partículas. De hecho, en 1912 William Bragg había avanzado algunas posibilidades en esa línea; sugirió que los haces de rayos X, e incluso los de luz, debían constar, a la vez, de un componente de tipo ondulatorio y otro de tipo corpuscular. Su hipótesis no ejerció impacto alguno. No obstante, la experimentación demostró que, al igual que la luz, los rayos X provocaban el efecto fotoeléctrico: según explicara Einstein en términos de fotones, lograban extraer electrones de los metales. Por fin, a principios de la década de 1920, una serie de estudios del americano Arthur Holly Compton demostró que los rayos X «debían» ser partículas.

En esos experimentos se medía el cambio de la energía, esto es, de la longitud de onda, de un haz de rayos X al dispersarse la radiación por colisión con átomos. Sin entrar en detalles, señalemos que tanto la energía como la dirección de dispersión del haz dependen de la interacción que se establezca entre el haz de rayos X y los átomos; esas propiedades, susceptibles de medición, difieren entre las ondas que se dispersan a modo de ondas luminosas y las que constan de pequeñas bolas macizas que rebotan contra los átomos. El cambio de energía de los rayos X que se advirtió en esos ensayos, interpretado habitualmente como un cambio de la longitud de onda, sólo podía interpretarse en términos de colisión entre partículas, esto es, como el rebote de las pequeñas bolas contra átomos o contra electrones. Tanto Compton como Peter Debye, científico holandés que trabajaba en Zurich, llegaron en 1922, de forma independiente, a esa misma conclusión.

En 1923, por tanto, la interpretación que daban los físicos al mundo difería notablemente de la de tres décadas atrás. Se

había difuminado la distinción entre ondas y partículas. Pese a demostrarse que tanto los rayos X como los gamma eran, en efecto, versiones energéticas de la luz, también se había comprobado que esas tres formas de radiación se comportaban a veces como ondas y otras como partículas. Todo dependía del tipo de experimento elegido para verificar su naturaleza; no existía, pues, respuesta simple a la cuestión de si la luz, o la radiación X o la gamma, constituían «realmente» un fenómeno ondulatorio o bien un aspecto diferente del mundo de las partículas. Todo estaba ya dispuesto para el siguiente bombazo, una de esas deliciosas genialidades que parecen obvias al contemplarlas retrospectivamente, pero que en su momento constituyen una verdadera sorpresa. Si las ondas pueden a veces comportarse como partículas, ¿por qué no habrían de comportarse también a veces las partículas como si fueran ondas?

ONDAS ELECTRÓNICAS

Louis de Broglie, nacido en 1892, fue el segundo hijo de un noble francés, el duque De Broglie. Su hermano Maurice, 17 años mayor que él y físico muy respetado en su época, colaboró estrechamente en las investigaciones de los misteriosos rayos X y gamma en los años anteriores a la Primera Guerra Mundial. Maurice había heredado el título familiar en 1906 (luego pasaría a Louis); desarrolló sus investigaciones en un laboratorio privado de su residencia parisina. Pese a educarse en el College de France, incluso en aquellos tiempos casaba poco su condición de noble aficionado con la de un investigador científico de primer orden. Su postura resultaba menos usual aún por trabajar en un campo que en Francia carecía de tradición; las aportaciones más importantes procedían de Gran Bretaña y Alemania. Pese a todo, en 1908 defendió con éxito la tesis doctoral y, por supuesto, dada la seguridad que le amparaba, pudo elegir con entera libertad el objetivo de sus investigaciones sin necesidad de adecuarse a las instituciones francesas. Pronto se hizo un nombre y puso a

punto técnicas que emplearían otros científicos, como Rutherford en los ensayos de difracción de rayos X por cristales.

Poco sorprenderá, por tanto, que el hermano mayor ejerciera una intensa influencia sobre el joven Louis. Contaba 14 años cuando murió su padre; la familia pretendió en un principio que siguiera la carrera diplomática (¡cursó el primer ciclo universitario de historia!) pero Louis se interesó progresivamente por la física. Los trabajos de su hermano le ofrecieron la posibilidad de conocer de primera mano los espectaculares avances de la época. Por ejemplo, Maurice fue el secretario científico de una importante reunión sobre física moderna celebrada en 1911, el primer Congreso Solvay, y permitió a Louis el estudio del material que preparaba para publicar. Años después Louis recordaría que de ahí partió su determinación a investigar la naturaleza de los misteriosos quanta que Max Planck había introducido en la física teórica. Sin embargo, ese interés sufrió el retraso de la guerra, durante la cual ejerció de operador de un radiotelégrafo instalado en la Torre Eiffel.

Acabada la conflagración trabajó estrechamente con Maurice en diversos estudios de rayos X. En abril de 1921, Maurice presentó ante el tercer Congreso Solvay los experimentos que proporcionaban el primer indicio claro del efecto fotoeléctrico asociado a los rayos X; poco después, Charles Ellis, uno de los alumnos de Rutherford en Cambridge, confirmó esos resultados y los hizo extensivos a los rayos gamma. La concesión del premio Nobel a Einstein casi pisó los talones a la confirmación, por parte de De Broglie y Ellis, de la validez de su descripción del efecto fotoeléctrico para formas no luminosas de radiación.

Los experimentos de Maurice mostraban con claridad que, durante el proceso fotoeléctrico, el rayo X cede la totalidad de su energía cuántica (no se producía una combinación entre la onda y la partícula que, como se creía, se desplazaban una junta a la otra). No eran los rayos X una combinación de onda y partícula, sino que poseían cierta mezcla de las propiedades que, en el mundo cotidiano, van asociadas de forma independiente a partículas y ondas. Los trabajos de Maurice, discuti-

dos en profundidad con su hermano, llevaron a Louis a reflexionar sobre nuevas líneas. En primer lugar leyó todas las publicaciones de Einstein acerca de la naturaleza de la luz. La ecuación más famosa de Einstein es, por supuesto, la que relaciona la energía (*E*) encerrada en una masa (*m*) con la velocidad de la luz (*c*):

$$E = mc^2$$

Las partículas de luz (los fotones) contemplados en el efecto fotoeléctrico no poseen masa en el sentido habitual del término, pero portan energía, lo cual quiere decir que poseen un momento, una propiedad asociada, en el universo cotidiano, a los objetos en movimiento que sí poseen masa. El momento constituye una medida del empuje que debe ejercerse para detener un objeto en movimiento, o del impulso que debe conferírsele para que alcance cierta velocidad (*v*). Suele expresarse por

$$p = mv$$

La ecuación de Planck, que da la cantidad de energía contenida en un cuanto de radiación (un fotón, de acuerdo con la nueva terminología), introduce una nueva constante, *h*, denominada constante de Planck. En vez de expresarse como una longitud de onda suele utilizarse la frecuencia de la radiación, que no constituye más que el inverso de la longitud de onda, y se denota por la letra griega nu, ν. La ecuación resultante es

$$E = h\nu$$

Einstein señaló que todo fotón debía poseer un momento, que se determina sencillamente dividiendo su energía por su velocidad, *E/c*. Expresado según la ecuación de Planck, se obtiene

$$p = h\nu/c$$

Frecuencia y longitud de onda quedan relacionadas por una sencilla fórmula. Una onda de frecuencia ν que se mueva

a la velocidad c poseerá una longitud de onda λ (letra griega lambda) equivalente a c/ν. La ecuación anterior puede, por tanto, expresarse también como

$$p = h/\lambda$$

La ecuación que Einstein dedujo en 1916 relacionaba el momento, una propiedad asociada a las partículas, con la frecuencia (o la longitud de onda), propiedad asociada a las ondas. A medida que se desarrollaban los trabajos de Maurice de Broglie y otros, a principios de la década de 1920, ese vínculo se iba considerando con más seriedad, pero sólo para el caso de la radiación análoga a la luz, la radiación electromagnética, incluidos los rayos X y gamma. Louis de Broglie, precisamente, intuyó que la ecuación debía resultar aplicable en los dos sentidos, elaborando, además, una interpretación autoconsistente de lo que ello significaría en el caso de las partículas fundamentales, en particular electrones, y de los átomos. En una serie de trabajos publicados en 1923, que constituyeron la base de su tesis doctoral (defendida a finales de 1924), De Broglie proponía que la frecuencia, o longitud de onda, asociada a un electrón poseedor de un momento p debía resultar tan real como el momento asociado a un fotón de energía $h\nu$. Uno de los examinadores de De Broglie, Paul Langevin, remitió una copia de la tesis a Einstein, quien, con su sello aprobatorio, expandió las ideas contenidas en ella entre el mundo científico, lo que, por extravagantes que parecieran, les aseguró una consideración casi inmediata.

La ecuación de De Broglie puede expresarse en función de la longitud de onda, X:

$$\lambda = h/mv$$

o bien

$$p\lambda = h$$

En otras palabras, toda partícula u objeto de masa m y velocidad v lleva asociada una longitud de onda λ. Cuanto mayor sea la masa de la partícula (en puridad, cuanto mayor sea

el momento, *mv),* tanto menor será su longitud de onda. La propia constante de Planck es verdaderamente diminuta; su valor, deducido de estudios de la radiación emitida por objetos calientes, es de $6{,}63 \times 10^{-27}$ erg segundo (es decir, un cero y una coma seguidos de 26 ceros y 663). Para disponer de una longitud de onda mensurable a partir de la ecuación de De Broglie, no queda, pues, otro remedio que considerar una masa comparablemente pequeña; cuanto menor sea la masa, mayor será la longitud de onda. De ahí que el fenómeno de la naturaleza dual de partículas y ondas no se haya advertido jamás en el mundo cotidiano. La masa del electrón, sin embargo, es ligeramente superior a los 9×10^{-28} gramos (un cero y una coma seguidos de 27 ceros y 9). Según la ecuación de De Broglie, los electrones habrían de poseer una longitud de onda mensurable.

En 1927 se confirmó en los Estados Unidos y Gran Bretaña la existencia de las «ondas de materia» postuladas por De Broglie. Clinton Davisson y Lester Germer, de los Laboratorios Bell, y George Thomson y Alexander Reid, en la orilla inglesa del Atlántico, descubrieron independientemente el equivalente electrónico del patrón de difracción de rayos X, ya de uso convencional. Davisson y Thomson compartieron el premio Nobel de física de 1937; De Broglie lo había recibido en 1929. Entre todos habían establecido que lo que se nos aparece como dos fenómenos distintos, partículas y ondas, no son sino caras opuestas de la misma moneda. En el mundo cotidiano resulta indetectable la naturaleza ondulatoria de la materia, porque las masas involucradas resultan enormemente mayores que la constante de Planck, *h.* Sin embargo, a medida que se reduce la masa de las partículas, su naturaleza ondulatoria va cobrando importancia, hasta que, en las partículas carentes de masa que constituyen la radiación electromagnética, los fotones, ambas caras tienen igual importancia.[27]

---

[27] Por supuesto, en el caso de las partículas sin masa resulta primordial referirse al momento, no a la masa, puesto que de lo contrario los términos de las ecuaciones se anulan o son igual a infinito.

Carece de sentido cuestionarse si un fotón, un rayo X o un electrón son «en realidad» partículas u ondas. Las expresiones «fotón», «rayo X» y «electrón» no son más que etiquetas con las que se designan ciertos fenómenos naturales. Al efectuar mediciones de esos fenómenos (al realizar ciertos experimentos) los resultados obtenidos pueden interpretarse, por conveniencia, atribuyéndolos al comportamiento de partículas del mundo cotidiano. Cuando se llevan a cabo otros ensayos los resultados se acomodan mejor interpretándolos de acuerdo con las leyes de la física que describen las ondas, como las que se forman en la superficie de los estanques. Las respuestas que nos da la naturaleza no sólo dependen de lo que le preguntemos, sino del *tipo* de preguntas que se formulen. Pregúntese acerca de las partículas y se nos responderá en términos de partículas; inquiérase sobre ondas y las respuestas se darán en términos de ondas. Pero el fenómeno natural no es «en realidad» ni onda ni partícula. Es algo para lo cual carecemos de experiencia cotidiana, algo que a veces ha dado en llamarse «ondícula»

Importa todo ello en biología, pues la comprensión de la naturaleza ondulatoria del electrón constituye un prerrequisito esencial para la interpretación de la estructura de los átomos y de su enlace en la formación de moléculas. La química depende de la física cuántica; la biología, a su vez, de la química.

Casi hemos llegado al momento de volver al relato del desarrollo de la química y la biología durante la década de 1930. Antes, sin embargo, debe abordarse otro extraño fenómeno. Sin duda parecerá curiosa la dualidad onda/partícula, pero resultará casi un lugar común comparada con el fenómeno mecánico-cuántico denominado incertidumbre.

INCERTIDUMBRE

En física cuántica, la incertidumbre es algo bien definido. Puede medirse con precisión y se ajusta a ecuaciones y leyes, como otros fenómenos físicos. La historia que recoge la inte-

gración de ese concepto en la física resulta más complicada y enmarañada que el resto del relato de la génesis de la física cuántica a lo largo de los años 20; ello no obstante, las nociones físicas que subyacen a lo que ha dado en llamarse principio de incertidumbre pueden expresarse cabalmente en los términos de la moderna interpretación de la dualidad partícula/onda.[28]

Al físico alemán Werner Heisenberg se le ocurrió esa idea en 1927. En el mundo cotidiano, una onda es un fenómeno extenso. La anchura de las que se forman en un estanque es considerable, de modo que resulta difícil establecer con exactitud dónde empieza y dónde acaba la cadena de ondas (el denominado tren de ondas). Por el contario, una partícula es un objeto bien definido, que, en un momento dado, ocupa un lugar preciso. Puesto que cabe considerar un electrón onda y partícula a la vez, ¿cómo reconciliar ambas situaciones? La imagen pertinente es la de un pequeño paquete de ondas, un breve tren de ondas que se extiende poca distancia, aproximadamente la que correspondería al tamaño de la partícula equivalente.

No cuesta mucho generar ese tipo de paquetes de onda en el mundo real, pues se conocen bien los términos matemáticos que describen esos fenómenos. Sin embargo, la única forma de crear un paquete de ondas que se encuentre localizado en el espacio es provocar la interferencia entre ondas de diversas longitudes de onda. Cuanto menor sea el paquete, mayor la variedad de longitudes de onda necesaria para mantenerlo estrechamente confinado. La dispersión de longitudes de onda sólo depende del tamaño del paquete, y no guarda relación alguna con efectos cuánticos (exactamente lo mismo ocurre con las ondas del mundo cotidiano, ya sean las de un estanque u otras de tipo similar). Pero sí tiene implicaciones en el ámbito de la física cuántica, puesto que, según sabemos ya, la dispersión de la longitud de onda debe corresponderse con

---

[28] El enfoque que empleo aquí resulta hoy convencional; lo debo en particular a la obra de Fritjof Capra *The Tao of Physics* (Edición Bantam, 1977, capítulo 11).

una dispersión del momento en una cantidad equivalente. Por otra parte, aun cuando el paquete de ondas sea muy pequeño, ocupa cierta extensión.

De lo cual Heisenberg dedujo dos cosas: para una partícula pequeña, como el electrón, resulta imposible medir exactamente su posición y también medir exactamente su momento. En teoría, cabe medir cualquiera de ambas propiedades con la precisión que se quiera, sin llegar a la exactitud. Pero no pueden medirse ambas a la vez con gran precisión. Determinar con gran detalle su posición requiere el estrujamiento del paquete de ondas pero, cuanto menor es el paquete de ondas, mayor la dispersión de la longitud de onda, y por tanto la del momento. Determinar con gran precisión el momento implica la selección de una longitud de onda muy precisa, o, para el electrón, una velocidad muy concreta, lo que se traduce en la extensión del tren de ondas a gran distancia. La relación de Heisenberg establece que, al multiplicar la incertidumbre de la posición de una partícula cuántica por la incertidumbre de su momento, el producto nunca puede ser inferior a la constante de Planck dividida por *2rc. No* se trata simplemente de un límite práctico, un indicio de la imperfección de nuestras técnicas de medida. Constituye una ley fundamental de la naturaleza, que afirma que no existe un objeto corpuscular que, a la vez, posea un momento definido con exactitud y ocupe una posición definida con exactitud. No podemos saber simultáneamente dónde está exactamente una partícula y exactamente hacia dónde va. La ley guarda una estrecha relación con la naturaleza dual (onda/partícula) de los objetos, pero nos informa de algo a la vez más sutil y profundo.

Adviértase que, al medir el momento con precisión, dije que *seleccionábamos* una longitud de onda para el electrón. No se trata ya sólo de que las respuestas que obtengamos dependan de las preguntas que formulemos, sino que la relación de incertidumbre nos dice que lo que la naturaleza *es* depende de las cuestiones formuladas. Al decidimos a medir con exactitud el momento de un electrón, o de un haz de electrones, generamos una incertidumbre en la posición de los electrones; al medir con exactitud la posición de un electrón,

nuestro propio experimento crea una incertidumbre acerca de la longitud de onda, o el momento, del electrón. Es ese precisamente el borde del más profundo y misterioso de los pozos mecánico-cuánticos; un reflejo de cómo se integra el experimentador, u observador, en aquello que observa. De hecho, tiene más sentido afirmar que *ni* la posición *ni* el momento tienen significado alguno hasta que se mide alguno de ellos. Y esa incertidumbre se extiende a otras parejas de propiedades, como el tiempo que dura un fenómeno fundamental y la cantidad de energía que participa en ese fenómeno. Son esos precisamente los misterios que abordo en mi obra *En busca del gato de Schrödinger*, pero llegó ya el momento de abandonar la orilla de tan profundas aguas (quizá con un suspiro de alivio) y volver al comportamiento de los átomos, tan razonable como lo permitan la dualidad onda/partícula y la incertidumbre.

EL ÁTOMO

Átomos y moléculas, incluso las más complejas, resultan inimaginablemente pequeños a la medida humana. Pero hasta los átomos son grandes en la escala cuántica. Se entenderá mejor la situación calculando la longitud de onda que corresponde a un átomo o molécula típicos. La molécula que más habrá de interesamos en capítulos posteriores es el ADN; su longitud de onda en los cromosomas de nuestro organismo es de 10^{-14} metros (cero y coma seguidos de 13 ceros y un uno). A temperatura ambiente, un átomo de oxígeno cualquiera del aire que respiramos posee una longitud de onda de De Broglie de alrededor de 4×10^{-11} metros. A efectos prácticos, casi siempre pueden ignorarse las propiedades ondulatorias de los átomos y moléculas enteros. Pero los átomos constan en parte de electrones, cuyas propiedades ondulatorias no pueden ignorarse. En efecto, el electrón es la mayor partícula en la que a efectos prácticos debe considerarse la dualidad onda/partícula, y ello define el comportamiento de los átomos y su enlace en la elaboración de moléculas.

La interpretación actual de los átomos constituye en su totalidad un concepto del siglo XX. En 1911 Ernest Rutherford demostró que, en gran medida, los átomos debían ser nubes insustanciales; la mayor parte de la masa se concentraría en sus núcleos, densos y diminutos. Corresponde fundamentalmente a Niels Bohr, el gran físico danés, el desarrollo, a lo largo de la década siguiente, de la primera teoría razonablemente satisfactoria donde se combina la física cuántica con la interpretación del átomo debida a Rutherford; su modelo teórico establece que una nube de electrones rodea al núcleo y, pese a determinar la mayor parte del volumen del átomo, no contribuye prácticamente a su masa. Habría que esperar a los avances registrados en la segunda mitad de la década de 1920, posteriores al descubrimiento de la naturaleza ondulatoria del electrón y al desarrollo por parte de Erwin Schrödinger de la ecuación de onda que describe su movimiento, para elaborar un modelo verdaderamente satisfactorio de su modo de actuación. Abordo a fondo esta interesante cuestión en mi obra *En busca del gato de Schrödinger*. Resulta tan difícil hacer justicia en tan poco espacio al intrincado relato del desarrollo histórico de la teoría cuántica del átomo que no intentaré cubrir aquí ese mismo terreno; presentaré tan sólo un esbozo de la interpretación que se dio al átomo a finales de los años 20, y que sigue constituyendo hoy el mejor modelo.[29]

Sabemos hoy que el núcleo atómico consta de dos tipos de partículas, protones y neutrones, fuertemente apretujados. (A su vez, protones y neutrones están formados por otro tipo de corpúsculos, los quarks, pero no nos interesan aquí los detalles de ese nivel.) El protón posee una carga eléctrica de signo positivo (por lo que le atrae el electrodo negativo de los circuitos), de valor exactamente igual a la del electrón, negativa ésta. La masa de un protón es de $1{,}672 \times 10^{-27}$ kilogramos; resulta tan ridículamente pequeña que interesa más definir la

---

[29] Dejando a un lado mi propia obra, redactada desde la perspectiva del físico, la *Chemistry* de Linus Pauling y Peter Pauling ofrece una buena exposición del proceso de determinación de la estructura atómica; por otra parte, se ha sintetizado en gran número de obras de divulgación científica.

masa del protón dándole el valor unidad y medir las masas atómicas en esa escala. En concreto, la masa protónica es 1.836 veces la del electrón. La otra partícula nuclear, el neutrón, pesa 1.839 veces la masa del electrón, y carece de carga. Protones y neutrones, se denominan, en conjunto, nucleones. El núcleo de la forma más corriente de carbono posee 12 nucleones, definiéndose oficialmente la unidad de masa atómica, el dalton, como la duodécima parte de la masa del núcleo del carbono. En lo que nos ocupa, sin embargo, bastará con considerar que tanto protones como neutrones poseen un dalton de masa.

Los átomos son eléctricamente neutros. Todo protón del núcleo se encuentra equilibrado por la presencia de un electrón en la nube que lo rodea. Así, el más sencillo de los átomos consta de un protón y un electrón. Esa es la estructura del átomo de hidrógeno. Dado que la nube electrónica (en este caso de un solo electrón) constituye la cara visible del átomo ante los demás, y determina su forma de interactuar con ellos, el número de electrones que posea la nube definirá las propiedades químicas del átomo. En otros términos, el número de electrones define qué elemento químico será el átomo. Puesto que es igual el número de protones que se encuentran en el núcleo, resulta más habitual considerar que la cantidad de protones del núcleo determina a qué elemento pertenece el átomo. Ambas afirmaciones son, empero, equivalentes, y aquí nos interesan más los electrones. La adición de un neutrón al núcleo aumenta su peso, pero influye muy poco sobre sus propiedades químicas; así, el sistema atómico que sigue en complicación, el que posee un protón y un neutrón en su núcleo, con un electrón en el exterior, sigue siendo hidrógeno, pero, obviamente, se trata de «hidrógeno pesado», o deuterio. Sólo al añadirse un protón más al núcleo, y otro electrón a la nube, se obtiene un nuevo elemento, en este caso el helio. La forma más común de helio posee en realidad dos protones y dos neutrones, más dos electrones en la nube.

Y así uno tras otro. La adición mental de protones y neutrones al núcleo, y de electrones a la nube exterior, ofrece la imagen de los átomos que corresponden a los diversos ele-

mentos. Suele haber al menos tantos neutrones como protones, salvo en los elementos más ligeros; muchos elementos poseen formas estables, o isótopos, con diversos números de neutrones. Por ejemplo, un átomo de oxígeno contiene ocho protones y ocho neutrones, más ocho electrones, con lo que su masa es de alrededor de 16 dalton. Un tipo de átomo de uranio contiene 92 protones y 146 neutrones, lo rodean 92 electrones y su masa es de 238 dalton, esto es, 238 veces la masa del protón, o la de un átomo de hidrógeno. Se trata de uno de los átomos estables de mayor envergadura.

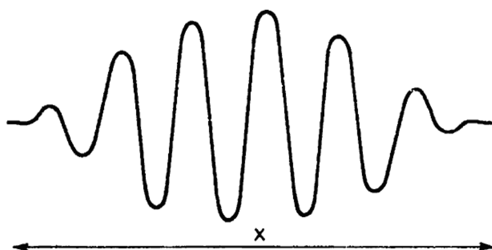


Figura 4.4 Cabe describir una partícula en términos de un paquete de ondas, como el que se muestra. El paquete se extiende a lo largo de una distancia X, que representa la incertidumbre de su localización.

El tamaño físico de un núcleo depende de la cantidad de nucleones que se arracimen en él. El radio de un protón resulta ligeramente superior a la millonésima de millonésima de milímetro, alrededor de $1,2 \times 10^{-15}$ metros. En lo que aquí nos interesa podemos imaginar que el núcleo lo forman pequeñas bolas de billar de esa talla apretujadas entre sí. Ni siquiera 238 de esas bolas ocupan gran espacio. La nube electrónica que rodea al núcleo es mucho más tenue; pese a que carece de límites bien definidos, en términos generales la mayoría de los átomos vienen a tener el mismo tamaño (los de más envergadura sólo resultan unas cuantas veces mayores que los de menor talla): 10^{-10} metros es un radio atómico típico. En otras palabras, el radio del átomo es unas 10^5 veces (100.000 veces) el del núcleo. Puesto que el volumen es función del cubo del radio, puede afirmarse también que el volumen del átomo es 10^{15} veces el del núcleo. No sorprende así que la

nube de electrones domine las propiedades observables del átomo y su comportamiento químico. ¿Cuál es, no obstante, la estructura de la nube? Y, puesto que cargas eléctricas opuestas (igual que polos magnéticos contrarios) se atraen mutuamente, ¿por qué no caen los electrones al núcleo y se adhieren a los protones?

ELECTRONES Y ÁTOMOS

Para desentrañar lo que ocurre en la nube electrónica hubo que reunir los trabajos de Niels Bohr, Louis de Broglie, Schrödinger y varios autores más. Sus obras se apoyaban en pruebas químicas que se remontaban a la década de 1860, y en las investigaciones del químico ruso Dmitri Mendelyeev, quien elaboró por vez primera una tabla periódica de los elementos, donde se disponían juntos, en columnas, todos los que presentaban propiedades químicas similares. En la década de 1870 el propio Mendelyeev y otros la refinaron; catalogaron los diversos elementos según su masa atómica pero, sabiendo hoy que las propiedades químicas dependen del número y distribución de los electrones en la nube que rodea al núcleo, debe resultamos obvio que esa catalogación de similitudes entre elementos constituye, de hecho, una selección de elementos que poseen nubes electrónicas similares. La masa de un átomo depende del número de protones y neutrones que contenga su núcleo; para la mayoría de elementos, la presencia de diversos isótopos no distorsiona en exceso esa imagen.

Por supuesto, los químicos del siglo XIX nada sabían sobre la estructura del átomo, ni sobre electrones, neutrones o protones. No obstante, actualizando su obra pueden interpretarse esas tablas periódicas de los elementos en términos de un incremento del número de protones del núcleo, es decir, del denominado número atómico, que define las propiedades químicas. Una de las características más sorprendentes de esas tablas es la similitud que se advierte entre elementos ligeros cuyo número atómico difiere en ocho unidades. El hidrógeno, con un solo protón en el núcleo y sin neutrones,

constituye en cierto modo un caso aparte, de modo que empezaremos por el helio. De número atómico 2, sus propiedades resultan muy similares a las del neón, de número atómico 10, y a las del argón, de número atómico 18. Existe, en efecto, una familia entera de elementos dotados de propiedades muy semejantes a las del helio; constituyen, en conjunto, los denominados gases nobles, o inertes, pues muestran escasa disposición a la interacción química. Análogamente, el carbono, de número atómico 6, es el arquetipo de una familia de elementos entre los que se cuenta el silicio (número atómico 14), igual que el oxígeno (8 de número atómico) es el miembro más ligero de otra que contiene también al azufre (de número atómico 16).

Bohr advirtió que las propiedades químicas expuestas en la tabla periódica podían interpretarse en términos electrónicos en el caso de que los electrones se dispusieran a diversas distancias del núcleo del átomo, en posiciones bien definidas, denominadas capas. El solitario electrón del hidrógeno se sitúa lo más cerca posible del protón central, quedando sitio, en un sentido mecánico-cuántico, sólo para un segundo electrón que, añadido a la misma capa y de aumentar también a dos el número de protones del núcleo, formaría un átomo de helio. Pero en ese nivel no hay lugar más que para *dos* electrones. En el litio, el elemento que posee tres protones en el núcleo, el tercer electrón debe situarse en una capa más externa, en la que ya caben ocho electrones; así, a medida que crece el número atómico, los electrones se acomodan sin problemas hasta que llegamos al neón, de número atómico 10, en el que se completa esa capa. Las capas llenas constituyen configuraciones especialmente estables; así ocurre en el helio, que tiene completa la más interna de las capas La configuración del neón, en el que la *segunda* capa está llena también, es asimismo estable y no reacciona químicamente. ¿Qué ocurre al añadir otro protón al núcleo y un electrón más a la nube?

El sodio tiene 11 de número atómico. Posee dos electrones en la capa interior, ocho en la segunda, también llena, y uno solo en la tercera. En lo que se refiere a la apariencia externa del átomo, resulta muy similar al litio, que tiene tres electro-

nes: dos en la primera y uno suelto en la segunda. De hecho, en varios sentidos cabe compararlo al hidrógeno, que sólo tiene un electrón, pero éste constituye un caso especial que no encaja fácilmente en una única categoría. En el litio y el sodio, el electrón de la capa externa confiere gran inestabilidad al átomo, en el sentido de que muestra gran afinidad por otros átomos y ávidamente forma compuestos químicos, combinándose en moléculas con otros átomos. En efecto, esos átomos «ceden» su electrón externo a otro y exhiben la capa inmediatamente más interna, estable, que sí se halla completa.

La situación se complica en los átomos de tamaños superiores. En algunas zonas de la tabla periódica el proceso parece tomarse un respiro; sabemos hoy que ello es así porque en algunas capas caben más de ocho electrones. Cuando ciertas capas *exteriores* han recibido lo que parece constituir un complemento entero de ocho electrones, otros más se disponen en capas *interiores*, generándose un conjunto de elementos que, por presentar todos ellos una capa exterior idéntica aun difiriendo en número atómico y en número de protones nucleares y de electrones en la nube, muestran propiedades químicas muy similares. No nos interesan aquí esos detalles, si bien resultan de importancia capital en química; la interpretación de esas sorprendentes características de la tabla periódica constituyó precisamente uno de los grandes triunfos de la teoría cuántica.

Como cualquiera que reflexionara detenidamente sobre los electrones en la segunda década de nuestro siglo, Bohr los imaginó corpusculares. En su idea del átomo los electrones orbitaban alrededor del núcleo, cual planetas alrededor del Sol; en este caso, sin embargo, la órbita de Mercurio la ocuparían dos «planetas», ocho la de Venus, etcétera. Esa interpretación es errónea, puesto que los electrones no son partículas ni orbitan alrededor del núcleo. Ello no obstante, a partir de esa representación simplista, Bohr elaboró una explicación de la estructura atómica en el marco de la teoría cuántica. Cada órbita (que hoy, en términos menos equívocos, denominaríamos orbital) corresponde a la posesión de una cantidad precisa de energía por parte del átomo, la que corresponde a

la fuerza que se establece entre el electrón negativo y el protón positivo separados por cierta distancia. Todo sistema tiende a ocupar el estado de menor energía que le sea posible, de ahí que no se explicara por qué no caía el electrón en el núcleo, liberando la energía pertinente. La teoría cuántica demostró que el electrón no tenía sitio adonde ir. La trayectoria energética que lleva al electrón hacia el núcleo no es un tobogán por el que pueda aquél deslizarse, sino una escalera en cuyos peldaños descansa el electrón. La mínima cantidad de energía que puede emitir un electrón es un fotón de luz. Puesto que la luz se presenta en paquetes, los electrones se acercan al núcleo a saltos, emitiendo un paquete de luz por vez. Por razones mecánico-cuánticas demasiado complejas para abordarlas aquí, nunca pueden dar el último paso, el que les llevaría al corazón mismo del átomo, al propio núcleo.

Imaginemos la estructura cortical del átomo (los orbitales) a modo de peldaños. Dos electrones descansan en el peldaño inferior, ocupándolo por entero; ocho descansan en el siguiente, llenándolo también; en el siguiente caben ocho más, y así sucesivamente. Jamás, empero, pueden encontrarse los electrones en el hueco que queda entre dos peldaños. En el mundo cuántico ni siquiera existe ese «hueco entre dos peldaños». Tampoco puede admitir más electrones el peldaño que esté ya ocupado del todo. Esos peldaños se denominan niveles de energía, y su separación corresponde a, y a la vez explica, el característico espectro luminoso emitido o absorbido por los átomos de cada elemento. Ello, sin embargo, nos lleva por otros derroteros. Persistía un problema en la teoría de Bohr, a saber, que en ella se consideraba el electrón una partícula que rondaba el núcleo en una órbita precisa. Las ondas electrónicas, idea avanzada por De Broglie, y la correspondiente ecuación de onda, propuesta por Erwin Schrödinger, rescataron la teoría atómica de esa imagen desencaminada y abrieron el camino hacia una verdadera comprensión de cómo establecen los átomos los enlaces a la hora de formar moléculas. Esa constituye la base de la química.

V. QUÍMICA CUÁNTICA

Las partículas se encuentran en el espacio; no les queda, pues, otra forma de «rodear» al núcleo que revolotear deprisa en su entorno. Sin embargo, las ondas son entidades extensas. Una onda electrónica atrapada por el núcleo de un átomo puede «rodear» al núcleo en un sentido mucho más real, igual que una onda sonora llena por entero el tubo de un órgano. Ese tipo de ondas sonoras se denominan estacionarias; cabe también considerar las ondas electrónicas a modo de ondas estacionarias y describirlas, en términos matemáticos, como ondas atrapadas en el campo eléctrico del núcleo. Debe así considerarse todo electrón como un objeto difuso esparcido por un volumen de tamaño prácticamente igual al del átomo entero. La nube correspondiente a *ese* electrón es más espesa (más densa) en ciertos puntos que en otros. De intentarse explicar la situación en términos corpusculares se diría que resulta más probable encontrar esa «partícula» electrónica en unos puntos (donde la nube es más densa) que en otros. Nos topamos aquí, de nuevo, con el concepto de incertidumbre. Si insistimos en imaginamos el electrón como partícula, todo lo que podremos afirmar acerca de su posición es que se encuentra en algún lugar de cierto orbital y que es más probable hallarlo en las partes más «densas» de esa nube. Lo mejor, no obstante, es olvidamos aquí de la imagen corpuscular del electrón y considerar que la nube difusa que rodea al núcleo representa un electrón «real».

La ecuación de Schrödinger describe las ondas estacionarias. Define la forma y extensión de las nubes electrónicas, que son características de cada nivel energético y de cada orbital. Sin embargo, en vez de imaginar que los electrones se sitúan en capas claramente separadas, como las escamas, o túnicas, de una cebolla, debe entenderse que se interpenetran, como las ondas que surcan un estanque. Todas las nubes

electrónicas penetran hasta «tocar» el núcleo, y todos los electrones están sometidos a la influencia de éste, unos con más intensidad que otros. Son diversas las maneras de representar esa situación. Los electrones que solían imaginarse más apartados del núcleo «pasan más tiempo» en puntos alejados, pues sus nubes electrónicas se concentran más lejos del núcleo. Pero el hecho verdaderamente importante es que su unión al núcleo es más débil. Los electrones situados en niveles de energía superiores, en peldaños superiores de la escalera energética, se desprenden del átomo con más facilidad que los que se encuentran en niveles inferiores. Lo cual, como se verá, resulta de la mayor importancia en química.



Figura 5.1 El estado energético inferior de una nube electrónica forma una esfera alrededor del átomo de hidrógeno.

Las nubes más sencillas son esféricas; el núcleo es su centro. Los dos electrones del átomo de helio ocupan ese tipo de orbitales, el estado energético inferior. Las cosas, sin embargo, resultan algo más complicadas en el siguiente nivel de la escala energética. La ecuación de onda predice, en efecto, la existencia de otro estado esféricamente simétrico, en el que encajan dos electrones con algo más de energía que los de la capa interna. Pero junto a él, casi con la misma energía, existen otras tres ondas estacionarias, cuya forma semeja la de unas pesas achatadas, o relojes de arena, situadas mutuamente en ángulo recto. En cada orbital de esos caben dos electrones, lo que da, para el segundo nivel, un total de ocho (2 + 6) electrones. Las cosas se complican más aún en los niveles superiores, pero la ecuación de onda mecánico-cuántica predice exactamente cuántos electrones caben en cada capa, a partir de lo cual se explica la estructura de la tabla periódica. También informan las deducciones matemáticas de que, si bien algunos electrones se disponen en esferas alrededor de sus núcleos, otros muchos orbitales electrónicos poseen formas particulares y determinadas orientaciones mutuas. Son numerosos los casos en los cuales los orbitales electrónicos se

proyectan desde los átomos en direcciones muy precisas y predecibles.

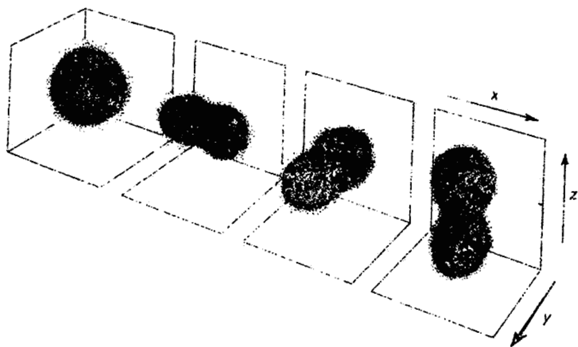


Figura 5.2 En el siguiente nivel de la escala energética la situación se complica; los electrones pueden acomodarse alrededor del núcleo en una capa esférica o en tres capas con forma de pesas achatadas. En cada capa caben dos electrones, de modo que ese nivel energético puede acoger ocho. Explica ello la similitud de las características de los elementos cuyos números atómicos difieren en ocho unidades en la tabla periódica.

Cuando más convencidos estábamos de la conveniencia de considerar ondas los electrones nos topamos aquí con una singularidad que merece explicación y que trae de nuevo a colación la naturaleza dual, ondulatoria y corpuscular, del electrón; a saber, ¿por qué caben dos electrones en cada orbital? La explicación guarda relación con una propiedad de los electrones que, desgraciadamente, se ha dado en llamar «espín», [por *spin*, rotación], si bien en nada se parece a la rotación de los objetos del mundo que nos rodea, así la de una peonza de juguete o la de la Tierra en el espacio. Los electrones pueden disponerse en los orbitales en dos estados de espín, «arriba» o «abajo». La mecánica cuántica, la matemática cuántica, predice que dos electrones nunca pueden ocupar simultáneamente el mismo nivel de energía. No obstante, un electrón con el espín arriba no se encuentra en idéntico estado que el que lo tenga abajo. Así, dos electrones que difieran sólo en el espín (que tengan espines complementarios) pueden ocupar todo orbital permitido por la ecuación de onda. De

hecho, se trata de un estado especialmente estable. Igual que a un átomo «le gusta» tener totalmente ocupada su capa más externa, también «prefiere» que en esa capa los orbitales los ocupen electrones de espín complementario. Por supuesto, todo ello puede explicarse en términos ondulatorios, haciendo que las ondas casen de tal forma unas con otras que ocupen un estado de mínima energía.

Bastará esta introducción a la física atómica y cuántica para comprender los conceptos fundamentales de la química, a saber, cómo se enlazan los átomos para formar moléculas. La naturaleza química de un átomo depende del número de electrones que ocupan su capa más alta de energía; la mejor interpretación de esos electrones es considerarlos objetos dispersos, tridimensionales, de formas bien definidas, adheridos al núcleo y que se proyectan al espacio, cubriendo cada uno un volumen comparable al tamaño del propio átomo. Las capas llenas resultan particularmente estables, por lo que los átomos «prefieren» arreglárselas de modo que se completen sus capas exteriores; los electrones presentan dos «aromas», arriba y abajo, a los que les gusta aparearse. A partir de esta base, Pauling dio el salto que habría de constituir la invención de la química moderna y abrió camino a la biología molecular.

EL ENLACE QUÍMICO

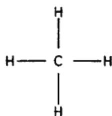
Linus Pauling, el gran químico norteamericano, alcanzó la madurez científica rodeado de la enorme expectación que provocó la teoría cuántica. Nacido en 1901, en 1922 se licenció en ingeniería química por el Oregon State Agricultural College (hoy Universidad estatal de Oregon), trasladándose seguidamente al Instituto de Tecnología de California, que le recibió de doctor en fisicoquímica en 1925, el mismo año en que comenzaba a aceptarse en los círculos científicos el concepto de onda electrónica postulado por De Broglie. Gracias a una beca Guggenheim, los dos años siguientes a la defensa de su tesis doctoral los dedicó Pauling a visitar Europa. Trabajó algunos meses en Munich, en el mismo departamento que

Arnold Sommerfeld; en Copenhagen, en el instituto que dirigía Niels Bohr; con Erwin Schrödinger, en Zurich, y visitó el laboratorio londinense de William Bragg. Estuvo en el sitio indicado, en el momento indicado, a la edad precisa y con la preparación adecuada para asimilar los espectaculares desarrollos que se registraban en aquellos días, y los empleó para explicar cómo se unen los átomos a la hora de formar moléculas. Poseyó también la suficiente inteligencia para reunir las piezas del rompecabezas, amén de resultar un brillante comunicador. Sus obras sobre química no han encontrado aún parangón como introducción a la materia, tanto para el especialista serio como para el profano interesado circunstancialmente en el tema.

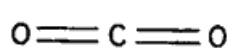
A mediados de la década de 1920 se sabía ya que las moléculas se mantienen unidas porque sus átomos comparten electrones. Si todos los átomos asen los mismos electrones no cabe duda de que se establece un vínculo entre todos ellos. Se sabía también que la naturaleza de ese reparto (el enlace) entre átomos guardaba relación con el deseo, en términos electrónicos, de alcanzar la plenitud, de llenar de electrones las capas. Introduciremos mejor el concepto retomando al siglo XIX, antes de que los químicos conocieran la existencia de electrones, cuando se descubrió que había dos tipos de compuestos químicos. Uno de ellos, como el formado por el sodio y el cloro, que llamamos sal común, se disuelve en el agua y rinde dos tipos de iones dotados de carga eléctrica. El símbolo del sodio es Na, el del cloro Cl. Al disolverse el cloruro sódico (NaCl) en agua y disponerse un electrodo positivo en un extremo de la solución y una placa negativa en el otro, los iones de cloro, cargados negativamente (Cl^-), se desplazan hacia la placa positiva y bullen en forma de gas de cloro. (Lo que ocurre en la negativa resulta algo más complejo; el hidrógeno de la solución acuosa suele hacerse con los electrones y hierve, «robando» los electrones que debían haber ido a parar al ion sodio.) En la unión entre el Na y el Cl de las moléculas de NaCl interviene a todas luces la electricidad, de ahí que se denomine enlace electrovalente, o iónico. El científico británico Henry Cavendish y el sueco Svante

Arrhenius desarrollaron los primeros trabajos sobre la electrovalencia en el siglo XIX. Existen otros muchos compuestos, sin embargo, que aun disolviéndose en agua no conducen la electricidad ni se separan en iones positivos y negativos. Sus moléculas se mantienen unidas por medio de un tipo distinto de enlace, el denominado covalente.

Antes de que nadie sospechara la naturaleza del enlace químico se sabía, como hemos dicho, que los átomos de cualquier elemento eran capaces de establecer un número específico de enlaces, ya fueran covalentes o iónicos, con otros átomos. Por ejemplo, la valencia del carbono es cuatro, lo que quiere decir que puede formar cuatro enlaces. El hidrógeno tiene valencia uno. Así, cuando el carbono y el hidrógeno se combinan, forman moléculas de metano, CH_4, que, en términos de enlaces, puede representarse por



De acuerdo con esta interpretación, en el dióxido de carbono, CO_2, deben establecerse *dobles* enlaces entre el oxígeno, de valencia dos, y el carbono, de valencia cuatro:



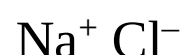
No dejan de aparecer ciertas dificultades a la hora de explicar, en el marco de este sistema, substancias como el monóxido de carbono, CO, o el ozono, O_3; pero el enorme éxito global de la interpretación del comportamiento químico de los elementos por medio de una combinación de enlaces y valencias minimizó esas pequeñas discordancias. A finales del siglo XIX se habían perfeccionado esas nociones en ciertos aspectos. Quedaba claro que los enlaces constituían entidades reales que adoptaban una distribución concreta en el espacio. En el caso del carbono, por ejemplo, los cuatro enlaces se proyectaban del átomo central hacia los vértices de un tetraedro regular. El descubrimiento del electrón vino a ofrecer la

primera esperanza de alcanzar una explicación detallada de todo ello.

Si bien puede representarse el enlace entre sodio y cloro de una molécula de sal como



dada la naturaleza iónica del enlace resulta más adecuado escribir



Uno de los átomos neutros se ha transformado en ion positivo; el otro, en ion negativo. Se mantienen unidos (en puridad, se mantienen unidos en una formación regular, en una red cristalina[30]) por medio de fuerzas electrostáticas. Puesto que sabemos que los átomos poseen electrones, que éstos portan cargas negativas y que, según demuestran los experimentos, la carga de cada ion coincide en magnitud con la del electrón, no cabe duda de lo ocurrido. Un electrón ha abandonado el átomo de sodio para ir al de cloro. ¿Por qué?

El número atómico del sodio es 11. Posee 11 protones en el núcleo y 11 electrones en la nube que lo rodea. Dos de los electrones llenan la capa interior; ocho completan la segunda y queda suelto uno más en la tercera capa. En muchos aspectos, las propiedades químicas del sodio semejan las del hidrógeno, que no posee más que un electrón. Sin embargo, si el átomo de sodio pudiera desprenderse de alguna forma de su

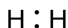
---

[30] El descubrimiento de la estructura cristalina del cloruro sódico tuvo lugar en 1913, con ayuda del método de difracción de rayos X, que resultó una herramienta fundamental en el desarrollo subsiguiente de la biología molecular. Una vez conocida la naturaleza ondulatoria de los rayos X, o mejor, que pueden considerarse ondas en ciertas ocasiones, cabe aprovechar el patrón de difracción, obtenido por la dispersión de los rayos X por parte de las moléculas y átomos de un sólido, para desentrañar la estructura de éste. En el caso que nos ocupa, los experimentos refutaron la existencia de moléculas de NaCl; antes bien, los átomos de sodio equidistan de seis átomos de cloro vecinos y, a su vez, los de cloro equidistan de otros seis de cloro. En cierto sentido, el cristal entero, cada grano de sal, viene a ser una gigantesca molécula.

electrón más externo, se quedaría sólo con dos capas, todas ellas completas; constituiría entonces un ion positivo bastante semejante a un átomo de neón, uno de los gases inertes, dotados de gran estabilidad. Veamos ahora lo que ocurre en el cloro. Su número atómico es de 17. Cada átomo tiene, pues, 17 protones en el núcleo (más una cantidad semejante de neutrones) y 17 electrones en la nube. ¿Cómo se disponen? De dentro afuera, en lo que se refiere a las capas, la primera está completa (la llenan dos electrones), la segunda completa también (con otros ocho electrones) y la tercera tiene siete, esto es, no le falta más que uno para llenarse. Seis de los electrones exteriores se complementan, espín arriba y espín abajo, y ocupan tres orbitales; el último ocupa un orbital en solitario. Si lograra el átomo de cloro hacerse con un electrón más, que completase la capa exterior, simularía la apariencia del gas noble de número atómico 18, esto es, del argón. Y así ocurre, en efecto. Los átomos de sodio ceden un electrón cada uno que, agradecidos, recogen los de cloro. Los cálculos de la mecánica cuántica demuestran que el resultado de esa transacción, en la red cristalina de cloruro sódico, constituye un estado de menor energía; los procesos naturales tienden siempre a desplazarse hacia los estados energéticos más bajos posibles. Los dos tipos de átomos no comparten los electrones, sino que se los transfieren unos a otros.

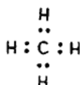
Aunque en el enlace covalente sí se comparten los electrones, el resultado final viene a ser el mismo: las capas exteriores de los átomos que intervienen en la unión se llenan, adquiriendo la configuración propia de los gases nobles, la más estable. Hallaremos en el hidrógeno el ejemplo más sencillo.

Presentan esos átomos un electrón; a ser posible «querrían» tener dos, una capa llena dotada de la misma estructura que la nube electrónica que rodea al átomo de helio. Si comparten su electrón con otro átomo de hidrógeno y, a cambio, les cede éste también parte del suyo, satisfarán en cierta forma sus aspiraciones: los dos electrones pertenecerán a ambos átomos. Cabe representar ese enlace mediante



donde el par de puntos corresponde a los dos electrones compartidos por ambos átomos.

Análogamente, considerar que se produce un reparto de electrones permite interpretar mejor la naturaleza de los enlaces que se establecen entre el carbono y los hidrógenos que constituyen el metano:



Esas ideas se debían al norteamericano Gilbert Lewis, de la Universidad de California, quien ya en 1916 propuso que quizá se formasen los iones al completarse las capas de electrones, y se estableciera el enlace covalente por compartición de electrones entre los átomos. Sin embargo, no cabía ulterior progreso hasta que el desarrollo de la mecánica cuántica y del concepto de onda electrónica aportara una descripción matemática cabal del comportamiento de los electrones atómicos y de la naturaleza de los orbitales. En 1916 ni siquiera había asomado la cabeza el concepto de espín electrónico, ni se conocía la importancia, para el enlace químico, de que los electrones se aparearan o llenaran las capas.



Figura 5.3 Al combinarse dos átomos de hidrógeno para formar una molécula, los núcleos de ambos quedan rodeados por una nube elongada.

No existe, de hecho, límite claro entre los compuestos de naturaleza puramente iónica y los estrictamente covalentes. Los hay de carácter más iónico y otros predominantemente covalentes, separados por toda una gama de estados intermedios. Todo enlace puede considerarse una mezcla de los dos

tipos. Cabe incluso considerar que el propio hidrógeno establece enlaces iónicos. Si un átomo cediera su electrón al otro, se obtendría una molécula de H^+H^-; si el intercambio se efectuara en sentido inverso, la molécula sería H^-H^+. Puede imaginarse el reparto covalente de los dos electrones como una veloz conmutación entre los dos estados, de tal forma que, primero uno y luego el otro átomo, dispusieran de los *dos* electrones, manteniéndose unidos ambos átomos por fuerzas electrostáticas. Tal concepto de oscilación entre diversos estados, o resonancia, se encontraba en el núcleo de la obra desarrollada por Pauling a finales de la década de 1920, los trabajos que dotaron a la teoría del enlace covalente de cimientos matemáticos en el marco de la teoría cuántica. En lo que atañe a la biología molecular, el enlace covalente es *el* enlace. Las uniones meramente iónicas, como la del cloruro sódico, no desempeñan papel alguno en la formación de moléculas que resulten de importancia para el mantenimiento de la vida, aunque sí la tenga la resonancia, y mucho las fuerzas electrostáticas débiles, a la hora de determinar la forma exacta de las macromoléculas biológicas.

Al dar explicación a la naturaleza del enlace químico covalente, Pauling abría las puertas a la interpretación de los procesos químicos sobre los que se sustenta la vida.

ENLACE COVALENTE

Las normas que se basaban en la formación de pares de electrones, desarrolladas por Gilbert Lewis, eran de carácter empírico; reglas de tres que daban idea de lo que ocurría, pero que carecían de fundamento teórico seguro. Un año después de que Schrödinger publicara la ecuación de onda mecánico-cuántica, dos físicos alemanes, Walter Heitler y Fritz London, aplicaron ese enfoque matemático al cálculo del cambio de energía global registrado al combinarse dos átomos de hidrógeno, cada uno de ellos poseedor de un electrón, para constituir una molécula en la que se compartieran ambos electrones. El cambio de energía derivado de la combinación depende de

la redistribución de los electrones en el campo eléctrico generado por los dos núcleos.

Resulta ello análogo al cambio de energía de un objeto, así una pelota, al trasladarse por el campo gravitatorio de nuestro entorno cotidiano. La pelota que descansa sobre una mesa posee más energía gravitatoria que cuando se halla en el suelo. Si la empujamos más allá del borde de la mesa caerá, pues la naturaleza prefiere siempre el estado de menor energía. Gracias a las ecuaciones de la mecánica cuántica (no sólo la de Schrödinger, aun cuando la mayoría de los físicos la consideraran especialmente adecuada para ese tipo de cálculos) puede evaluarse la energía que posee el electrón en cada estado orbital, de forma análoga a como los físicos determinan la diferencia de energía que hay entre la pelota que yace sobre la mesa y la que se encuentra en el suelo. En efecto, lo que importa son las *diferencias* de energía. Al calcular Heitler y London la diferencia energética entre dos átomos de hidrógeno aislados y una molécula de hidrógeno, obtuvieron un valor muy próximo al necesario, según conocían ya los químicos por experimentación, para romper el enlace entre los átomos que formaban la molécula de hidrógeno. Los cálculos efectuados posteriormente, incluidas las mejoras introducidas por Pauling, han arrojado una concordancia superior aún. Igual que los físicos de la vieja escuela evaluaban la energía que se precisa para elevar la pelota desde el suelo hasta la mesa, los físicos cuánticos nos informan con exactitud de la energía que se requiere para escindir una molécula de hidrógeno en sus átomos constituyentes.

Avance que, en 1927, resultó sorprendente. A partir de entonces los físicos no se limitarían a afirmar que, por razones desconocidas, los electrones preferían hallarse apareados, y los átomos preferían completar sus capas electrónicas, sino que podrían calcular el cambio de energía registrado al aparearse los electrones y al completarse las capas. Los cálculos confirmaron que no había arbitrariedad en la distribución y que las disposiciones que, en el mundo del átomo, resultaban más estables eran siempre las de menor energía. En palabras del propio Pauling, «el enlace covalente consta de un par de

electrones, compartidos por dos átomos y que ocupan dos orbitales estables, uno de cada átomo».[31]

LOS ENLACES HIBRIDOS DEL CARBONO

En principio pueden aplicarse los mismos cálculos a cualquier molécula; en la práctica, la cuestión se complica enormemente en el caso de las moléculas complejas, lo que obliga a servirse de diversas técnicas de aproximación. Daremos aquí una breve descripción de esas dificultades, para concentramos en los conceptos fundamentales con los que Linus Pauling abrió las puertas del estudio correcto, cuantitativo, de la naturaleza de las moléculas biológicas. El átomo de más importancia en biología es el de carbono; el estudio de la química del carbono resulta de tal trascendencia, que constituye una rama separada de la química, la química orgánica. Lo cual responde a una razón bien simple; la valencia del carbono es 4, esto es, puede establecer cuatro enlaces con otros átomos. Dado que la configuración más estable de un átomo es aquélla en la que la capa externa se llena con ocho electrones, esa suele ser la mayor valencia del átomo. Si dispone de menos de cuatro electrones en su capa exterior, el átomo tenderá a formar moléculas en las que se cedan los electrones (hasta en número de tres), exponiendo así la capa siguiente, llena; si tiene cinco, seis o siete electrones en la capa exterior, al átomo sólo le quedará sitio para alojar tres, dos o uno. El carbono posee cuatro electrones, cada uno de ellos, sin aparear, en un orbital distinto, y todos dispuestos a unirse a electrones de otros átomos. Por supuesto, el carbono no es el único en esta situación. Su número atómico es de seis; tiene dos electrones en su capa interna y cuatro en la de actividad química; el del silicio es 14 y, su configuración electrónica, 2:8:4. Al igual que el carbono, establece a la vez cuatro enlaces. Sin embargo, puesto que los cuatro electrones de mayor importancia se encuentran en un estado energético

---

[31] *Chemistry*, página 143.

superior («más alejados del núcleo» diría la primitiva interpretación), los enlaces son más débiles.[32]

A finales de los años 20, el éxito logrado por la teoría de los orbitales y la mecánica cuántica en la interpretación de la energía de la molécula de hidrógeno señaló con claridad el camino hacia la moderna comprensión del enlace covalente. Sin embargo, el sendero que llevaba a la dilucidación de los compuestos de carbono, las moléculas biológicas, aparecía bloqueado, de salida, por una curiosa cuestión. Como se ha dicho ya, la segunda capa de electrones, tanto del carbono como de cualquier otro átomo, consta de un orbital esférico, similar al orbital más interno, y de otros tres orbitales, que forman mutuamente ángulos rectos. Sabían los químicos, a partir del estudio de las formas de los cristales generados por diversos compuestos, que los cuatro enlaces del carbono presentaban también una estructura tridimensional, un alineamiento espacial preciso respecto del núcleo central. Nada hay de ilógico en que la forma y estructura de un cristal refleje la forma de las moléculas que lo constituyen y, si bien no puedo aquí extenderme en los detalles, este tipo de trabajos no presentaba dificultad conceptual alguna. Sin embargo, mientras que las cuatro ondas electrónicas descritas por la física cuántica «debían» constar de una sin alineamiento particular y otras tres perpendiculares entre sí, esos estudios demostraban que los enlaces reales del carbono eran completamente simétricos: cuatro enlaces idénticos alineados hacia los vértices de un tetraedro regular. Pauling explicó por qué en un importan-

---

[32] Como toda regla sencilla, también ésta tiene excepciones. El número atómico del fósforo, por ejemplo, es 15. Posee cinco electrones en su capa exterior, y puede servirse de todos ellos para establecer cinco enlaces a la vez. La forma más fácil de imaginarlo es que forma cuatro enlaces covalentes, en los que, como en el caso del carbono, se comparten pares de electrones, y un enlace iónico, en el que se transfiere un electrón del fósforo al átomo que forme pareja. Sin embargo, al ser los cinco enlaces iguales entre sí, resulta más adecuado imaginar que los enlaces son, en un 80 por ciento, covalentes y, en un 20 por ciento, de carácter iónico. Lo cual está mucho más de acuerdo con la moderna interpretación de la química cuántica desarrollada en la década de 1930.

tísimo trabajo acerca de la naturaleza del enlace químico publicado en 1931.

La explicación se apoya por entero en una visión físico-cuántica de los electrones y de su comportamiento. Dejando de lado toda noción que hiciera referencia a pequeñas partículas macizas que orbitasen alrededor del átomo, y razonando a partir del concepto según el cual el electrón era un híbrido de partícula y onda, Pauling cayó en la cuenta de que los cuatro orbitales simétricos debían ser combinaciones híbridas de los cuatro estados orbitales fundamentales. Existen dos variedades distintas de esos orbitales, que se denominaron *s* y *p* a partir de estudios espectroscópicos, mucho antes de que nadie imaginara siquiera lo que pudiera ser un electrón «extendido» que ocupara un volumen característico. Quiso el destino que esas denominaciones iniciales hayan venido a constituir reglas nemotécnicas que ayuden a recordar la forma de los orbitales. El orbital esférico, *s*, debía mezclarse con los tres orbitales perpendiculares, p, para generar cuatro orbitales denominados sp^3. Del mismo modo que resulta imposible afirmar si un electrón es «en realidad» una onda o una partícula, también lo es decir si un enlace en particular es s o p. Es ambos a la vez, en una proporción de 1:3.[33] Si bien surgió esa idea, de manera empírica, de los estudios sobre cristales, en los que se demostró la simetría de los enlaces de carbono, en realidad deriva de la matemática cuántica. El estado simétrico posee, en efecto, menos energía global que otro que tuviera un orbital *s* puro y tres *p* puros. Si insistimos en visualizar por qué ello es así, diremos que se debe a que los cuatro orbitales híbridos mantienen los cuatro electrones, o nubes electrónicas, con la máxima separación mutua posible. Como se sabe, las partículas de igual signo se repelen; los electrones (de nuevo retomando a la imagen de aquellos corpúsculos de carga negativa) «queman» mantenerse lo más alejados posible, y ello es precisamente lo que permite la hibridación de

[33] La misma idea explica la capacidad de un átomo de fósforo para establecer simultáneamente cinco enlaces idénticos.

los estados orbitales. Pero no se detuvo aquí Pauling. Ese mismo concepto de hibridación de los estados mecánico-cuánticos, la resonancia entre formas, como la que dota al electrón a la vez de características ondulatorias y corpusculares, le condujo a hallar la explicación de otras características fundamentales de la química orgánica.

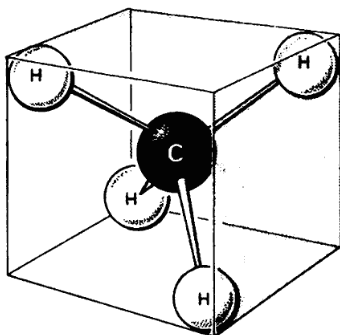


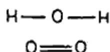
Figura 5.4 Los electrones que se encuentran en el orbital esférico, s, deberían comportarse de modo distinto a los de los orbitales perpendiculares, *p*. Sin embargo, en ciertos átomos, por ejemplo los de carbono, se establecen cuatro enlaces idénticos. Todos ellos son híbridos, dotados de una parte del aroma de los *s* y de tres partes del de los *p*. Tal comportamiento sólo puede darse porque, en esas interacciones, los electrones se comportan como ondas, no como partículas.

RESONANCIA

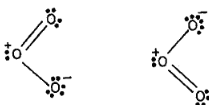
Todo ello está relacionado con la representación de la molécula de H_2 desarrollada por Pauling en 1928, que la considera una resonancia entre H^+H^- y H^-H^+. El principio de resonancia sostiene que siempre que pueda describirse una molécula de dos (o más) formas igualmente aceptables (donde «aceptables» significa estados con la misma energía, versiones distintas del estado de menor energía posible de esa molécula), debe entenderse que esa molécula existe en ambos (o todos) simultáneamente La molécula «real» es un híbrido de todas las posibles estructuras con la misma energía, al igual que los orbitales «reales» del carbono son mezcla de los esta-

dos *s* y *p*. El ejemplo del ozono, molécula relativamente sencilla, dará idea de lo que ocurre, amén de resultar especialmente interesante, por cuanto trae a colación otras características del modo de operación del enlace químico.

El oxígeno tiene valencia dos; en su capa exterior se encuentran seis electrones. No hay dificultad alguna en representar moléculas como las del agua. H_2O, o el oxígeno, O_2 (dejando de lado las capas electrónicas interiores. llenas, y adoptando el método clásico de electrones compartidos):



Cada enlace, indicado por un guión, representa la compartición de un par de electrones. ¿Cómo explicar, sin embargo, que el oxígeno se presente también en una forma molecular tri-atómica, el ozono, O_3? En primer lugar, recordemos que no todo son enlaces covalentes, y que deberá tenerse en cuenta la transferencia iónica de un átomo a otro, como en el caso de la molécula de hidrógeno. Sería esa la situación, por ejemplo, si un átomo de oxígeno le cediera un electrón a otro. El primero se quedaría con una carga neta positiva y en su capa externa le restarían cinco electrones, estructura muy similar a la del nitrógeno; podría, por tanto, formar tres enlaces covalentes. El otro átomo habría ganado un electrón y tendría una carga neta negativa; su estructura electrónica sería la del flúor, le cabría sólo un electrón de un enlace covalente y en su capa exterior tendría siete electrones. Siguiendo la norma de representar por guiones las parejas de electrones de cada enlace y, por puntos, los electrones que no participan en uniones covalentes, podría representarse la molécula de ozono de las siguientes maneras:



Las técnicas espectroscópicas, que miden la cantidad de energía radiada o absorbida por una molécula, ofrecen una valoración directa de la energía que se almacena en cada

enlace. El doble enlace es más fuerte que el simple; aporta un engarce más intenso entre los átomos y los mantiene más cerca.

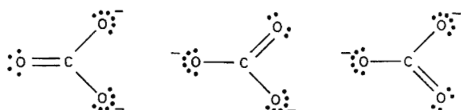
Por tanto, de ser válida la representación anterior, en el espectro del ozono deberían reconocerse dos energías de enlace distintas, correspondientes a las dos longitudes de enlace. No es ese el caso. Los análisis espectroscópicos muestran, en cambio, que las moléculas de ozono se mantienen por medio de dos enlaces iguales, equivalentes ambos a una fuerza de enlace de 1,5. La explicación de ello es que la estructura «real» resuena entre las dos opciones que muestra el diagrama, una estructura híbrida análoga a la hibridación que genera los orbitales sp^3 del átomo de carbono. Sin embargo, a diferencia de esa hibridación, en este caso la configuración determina una redistribución de la carga electrónica que genera asimetría. Un átomo pierde un electrón, con lo que se rodea de un exceso de carga positiva; los otros dos ganan medio electrón, incrementándose correspondientemente la carga negativa en los extremos de la molécula. Resulta harto frecuente la aparición de ese tipo de cargas débiles en las moléculas, especialmente en las macromoléculas, que contienen gran número de átomos.

Puesto que las cargas opuestas se atraen mutuamente, mientras que las de igual signo se repelen, se genera una tendencia, en las macromoléculas, a apretujarse siguiendo ciertos patrones y, en ciertos segmentos de las moléculas de muy gran tamaño, a unirse valiéndose de una modalidad débil de enlace electrostático. Como se verá en el capítulo sexto, ello resulta de la mayor importancia para las moléculas biológicas.

Las posibilidades resultan casi innumerables. También depende de la resonancia y la hibridación la estructura una substancia bien conocida, el ion de carbonato, CO_3^{--}, que se encuentra en la tiza, en las conchas de muchos animales marinos y en la roca caliza. Aun poseyendo cuatro átomos, el ion carbonato constituye una estructura estable que actúa con entidad propia en numerosos procesos químicos. Posee doble carga negativa, pues ha tomado dos electrones de átomos que

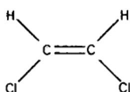
los desprenden con facilidad para establecer enlaces iónicos; no cabe duda de que, dada la abundancia de la estructura CO_3^{--} en la naturaleza, debe ser muy estable en términos energéticos, en los términos que atañen al llenado de capas electrónicas. ¿Cómo disponer cuatro electrones del átomo de carbono, seis de cada uno de los átomos de oxígeno y otros dos más en el estado más estable posible?

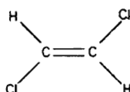
Tres son las opciones, variaciones sobre el mismo tema, como lo eran las dos variaciones del ozono sobre el oxígeno tri-atómico. Dos de los tres oxígenos del carbonato toman un electrón y se quedan con un «agujero» apto para establecer un enlace covalente con el carbono. El tercer oxígeno forma el habitual doble enlace.



Las tres formas son equivalentes; todas ellas poseen la misma energía. Puesto que los enlaces difieren entre sí, las tres opciones son asimétricas, por lo que debería reflejarse tal asimetría en las mediciones espectroscópicas. De nuevo, sin embargo, los análisis establecen que el ion carbonato es absolutamente simétrico. Alrededor del átomo se disponen uniformemente tres enlaces, equivalente cada uno a 1,333 enlaces normales, que forman entre sí ángulos de 120 grados. El ion carbonato es, por tanto, un híbrido en resonancia.

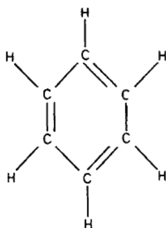
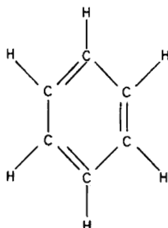
Resulta fundamental, empero, que los diversos estados involucrados en la resonancia presenten todos ellos la misma energía. Si una molécula puede adoptar dos o más configuraciones de distinta energía, no se produce entonces resonancia, sino que, en efecto, forma dos compuestos *distintos*. Constituye de ello un ejemplo sencillo el caso del dicloro etileno, compuesto en el que cada molécula contiene dos átomos de carbono, dos de hidrógeno y dos átomos de cloro. En ambos casos, la fórmula química puede expresarse como $C_2H_2Cl_2$, pero son dos las fórmulas estructurales.





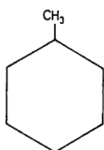
La versión que aparece a la izquierda se denomina isómero *cis;* la de la derecha, isómero *trans.* Poseen densidades distintas y diferentes puntos de fusión y ebullición, amén de discrepar en otras propiedades, que derivan de la diferencias que existen entre los átomos de hidrógeno y los de cloro, mucho mayores. En la versión *cis,* los grandes átomos de cloro, situados en el mismo lado, se interfieren mutuamente; en la *trans,* las moléculas constituyen estructuras más francas, en las que los átomos de cloro se encuentran más separados. El paso de una forma a otra exigiría la rotación de un extremo de la molécula; pero los dobles enlaces no pueden rotar.

En muchos compuestos orgánicos, la unidad elemental no es el propio átomo de carbono, sino un grupo de seis carbonos que forman un anillo. Se trata del anillo bencénico, denominado así porque la más simple de esas moléculas, que consta de seis carbonos y seis hidrógenos, es la molécula de benceno, C_6H_6. Puede escribirse esa estructura de dos formas distintas, en las cuales alternan enlaces dobles y simples entre los átomos de carbono:

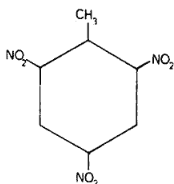



Todos los estudios químicos de la fuerza de los enlaces del anillo bencénico indican que la unión «real» equivale a 1,5 enlaces. El verdadero anillo de benceno constituye otro híbrido resonante. Se obtienen variaciones ligeramente distintas sobre el mismo tema remplazando uno o más de los átomos de hidrógeno que rodean el anillo por grupos de átomos, así el grupo metilo, $-CH_3$. Ese tipo de grupos, globalmente

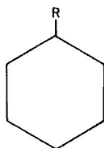
denominados –R, pueden remplazar átomos de hidrógeno dondequiera que quede un hueco de tamaño suficiente, lo que en general quiere decir en la porción externa de una macromolécula. Si dibujamos el anillo como un simple hexágono, dando por supuesta la presencia de los átomos de carbono y de hidrógeno, se obtienen compuestos como, por ejemplo, el tolueno:



y, ya algo más complejos, como el trinitrotolueno («un tolueno al que se le han añadido tres grupos nitro»), esto es, el TNT:

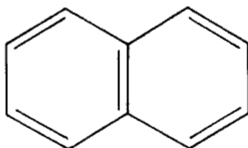


Suele abreviarse la representación de las familias de moléculas del mismo tipo estructural que el tolueno por medio de

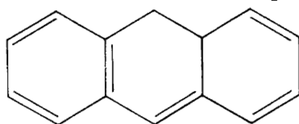


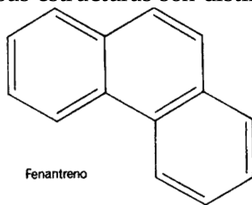
donde pueden unirse diversos grupos (R) al anillo bencénico fundamental. En todas esas moléculas, la hibridación resonante constituye un importante factor a la hora de resolver la estructura. De manera análoga a la familia de compuestos generados en tomo al anillo bencénico simple, otras muchas familias, de creciente complejidad, derivan de la reunión de dos o más anillos. Junto con los compuestos que derivan de la

estructura formada con un solo anillo bencénico, reciben el nombre de hidrocarburos aromáticos; la versión más sencilla, con dos anillos, es el naftaleno, $C_{10}H_8$:



Se añade aquí una nueva complicación: los anillos pueden enlazarse también de diversas formas. Los dobles enlaces (o, si se prefiere, los enlaces de valor 1,5) mantienen planos los anillos, pero no existe un modo único de añadir un anillo más a la cadena. El antraceno y el fenantreno, por ejemplo, responden a la fórmula $C_{14}H_{10}$, pero sus estructuras son distintas:



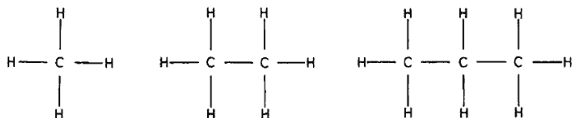


La estructura bencénica fundamental es, en todas esas moléculas, el híbrido resonante que, según confirman los cálculos cuánticos, en términos energéticos resulta más estable que cualquiera de las otras dos variaciones sobre el tema representadas por la alternancia de enlaces simples y dobles a lo largo del anillo. Sin embargo, no acaba aquí, ni mucho menos, la química del carbono.

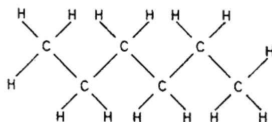
POLIMERIZACION

Los átomos de carbono establecen con agrado enlaces covalentes con otros átomos de carbono, lo cual, de hecho, constituye el fundamento de la estructura del anillo bencénico. Resulta ésta una molécula especialmente estable en términos energéticos, pues los ángulos naturales tendidos por los orbitales del carbono encajan cómodamente en esa estructura

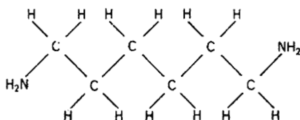
de seis lados. Empero, una ristra de átomos de carbono puede constituir también el esqueleto de una larga cadena de átomos, una molécula poliatómica. Las versiones más simples vienen a constituir variaciones sobre el tema del metano:



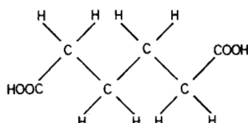
etcétera. Suele resultar más sencillo representar esas largas moléculas como cadenas rectas, pero recuérdese que en realidad los enlaces de carbono señalan hacia los vértices de un tetraedro. Si se dibujan dos de esos enlaces en el plano de la página debe imaginarse que los otros dos se proyectan por encima o por debajo del átomo de carbono, acercándosenos uno y alejándose el otro. La mejor representación bidimensional de una cadena de carbonos formaría un zigzag:



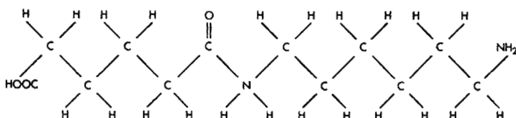
En una estructura algo más compleja, la cadena de hidrocarburo presentaría en sus extremos sendos grupos poliatómicos, como es el caso del di-aminohexano (donde «di» señala la presencia de dos grupos, en este caso «amino», esto es, dos grupos NH_2. y «hexano» indica que la cadena posee seis átomos de carbono: en otros términos, se trata de una cadena de seis átomos de carbono a la que van enlazados dos grupos amino).



El ácido adípico posee una estructura muy similar:



Al combinarse ambas en condiciones adecuadas, el grupo –COOH del ácido adípico libera un grupo –OH, mientras que un grupo $-NH_2$ del di-aminohexano libera –H. Los átomos liberados se unen formando agua, H_2O, mientras que los extremos de las dos moléculas carbonadas se empalman en una cadena más larga:



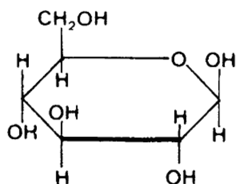
Por supuesto, el proceso no tiene por qué acabar ahí, y de hecho no lo hace. Pueden añadirse, en el extremo pertinente, otras moléculas de di-aminohexano y de ácido adípico, liberándose en cada unión una molécula de agua.

Se denomina condensación el proceso por el cual se forman moléculas complejas con liberación de otras más sencillas, por ejemplo agua; la larga cadena resultante, que puede contener miles de unidades básicas en secuencia repetida, suele denominarse polímero. El que se ha presentado aquí goza de especial utilidad; lo conocemos por nylon. En principio, casi cualquiera de los átomos de hidrógeno que se proyectan del esqueleto del polímero puede sustituirse por otro grupo, por ejemplo $-NH_2$, o incluso por una estructura más compleja, así otra cadena carbonada, o una estructura derivada del anillo bencénico.

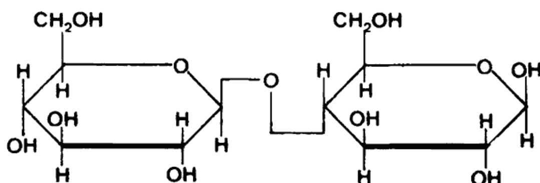
Ese tipo de cadenas no constituyen estructuras rígidas, como pueda serlo un bastón o un lápiz; antes bien, la libertad de movimiento de que gozan los enlaces de los átomos de carbono permite un considerable grado de torsión. Las moléculas pueden enredarse entre sí, e incluso cabe que las de suficiente longitud se retuerzan sobre sí mismas formando una estructura anudada. La torsión y el enmarañamiento ponen en contacto mutuo a los átomos de diversos grupos latera-

les lo que, como se verá, permite el establecimiento de las fuerzas electrostáticas débiles que se mencionaron anteriormente. Pueden asimismo generar una estructura regular, en la que a menudo aparecen segmentos que semejan una serie de anillos bencénicos apilados y ligeramente desplazados unos de otros. El ángulo que de forma natural tienden los enlaces de carbono favorece en especial al anillo bencénico; en una cadena carbonada de gran tamaño, ese mismo ángulo confiere a la cadena una tendencia a girar sobre sí misma. En este caso, sin embargo, los átomos de carbono no establecen anillos cerrados, sino que prolongan la cadena del polímero, que gira sobre el bucle inmediatamente inferior, como si se tratara de los anillos de una serpiente que se enrosca. Puede adoptar de manera espontánea esa configuración un gran segmento polimérico, arrollándose, cual si se tratara de un muelle, en una estructura helicoidal.

También polimerizan los anillos bencénicos, otros tipos de anillo y sus derivados. Los hidratos de carbono, por citar un ejemplo, constituyen un grupo de sustancias que derivan de la familiar estructura anular. La mayoría de sus átomos de carbono se enlazan a otros dos carbonos, como ocurre en el anillo de benceno, pero los otros dos enlaces los establecen con otros átomos o grupos; por un lado –OH y, por el otro, –H (juntos, por supuesto, formarían agua, de ahí la denominación de «hidratos de carbono», o «carbohidratos»). Los carbohidratos de estructura más sencilla son los azúcares (monosacáridos los que poseen un sólo anillo y disacáridos los que presentan dos), mientras que a los más complejos, constituidos por el empalme de gran número de anillos, se les conoce por polisacáridos. Veamos qué relación guardan entre sí, partiendo de un conocido monosacárido, la glucosa. Uno de los átomos de carbono de su anillo aparece sustituido por un oxígeno, y el lugar que correspondía a uno de los grupos –OH enlazados a los carbonos lo ocupa un grupo más complejo, $–CH_2OH$. Cabe representar de forma esquemática su estructura imaginando que el plano del anillo queda perpendicular a la página y que los átomos, o grupos laterales, se proyectan arriba y abajo, por encima o por debajo del anillo:



Llegados aquí, resultará sencillo imaginar cómo se establece el empalme de dos de esos anillos. Un grupo –OH del extremo de un anillo se combina con el átomo de hidrógeno del grupo –OH del extremo del otro anillo, eliminándose en forma de agua. El oxígeno restante forma un puente, –O–, entre los dos anillos, que ahora constituyen una molécula del di-sacárido maltosa.



Sin embargo, al igual que ocurría en el caso del nylon, no tiene por qué detenerse aquí el proceso. Pueden empalmarse de esa manera gran cantidad de unidades de glucosa y crear largos polímeros de polisacárido. En concreto, el polisacárido formado siguiendo el modelo anterior se denomina almidón; una disposición ligeramente distinta de las unidades de glucosa en una cadena similar constituye la base de otra conocida substancia biológica, la celulosa.

En los ejemplos anteriores, las unidades elementales de monosacáridos constan de seis átomos de carbono. Hay también, sin embargo, monosacáridos que no poseen más que cinco átomos de carbono, de los cuales cuatro, junto con un oxígeno, forman un anillo pentagonal, mientras que el quinto se encuentra en el grupo lateral $–CH_2OH$. Se conoce a esos compuestos por pentosas. Una de ellas, exactamente igual a la glucosa salvo en que carece de uno de los átomos de carbono y de los grupos laterales asociados a él, es la ribosa. Otra, parecida a la ribosa pero en la que uno de los grupos –OH ha

perdido el oxígeno y sólo queda un enlace sencillo entre carbono e hidrógeno, se denomina, como cabía esperar, desoxirribosa. Constituye la unidad elemental que da nombre al ácido desoxirribonucleico, el ADN.

Nuestro avance desde los compuestos más sencillos hasta las moléculas de cierta complejidad nos ha llevado, como a los químicos de la década de 1930, al borde de la vida. Las moléculas biológicas (aminoácidos, proteínas y demás), que no son mucho más complejas que las que acabamos de describir aquí, también están formadas por cadenas y anillos carbonados empalmados entre sí, a los que se unen diversos grupos. Linus Pauling recibió el premio Nobel de química de 1954 por ofrecer una interpretación fundamental de esas complejidades, derivada de los trabajos que realizó a finales de la década de 1920 y principios de la siguiente; literalmente, se le concedió «por sus investigaciones sobre la naturaleza del enlace químico y su aplicación a la elucidación de la estructura de las substancias complejas».

En pocas ocasiones habrá resultado ese galardón más adecuado; Pauling recibió también el premio Nobel de la paz en 1963 (el correspondiente a 1962), sin que se diera explicación oficial alguna, si bien cabe suponer que con ello se premiaban sus tenaces esfuerzos en favor de la prohibición de ensayos atmosféricos de armamento nuclear, prohibición que entraría en vigor aquel mismo año. Ambos honores los tenía Pauling bien merecidos y le situaron en la primera línea de los científicos, y aún de los humanos. Sin embargo, aunque sus trabajos sobre el enlace químico constituyen los cimientos de las modernas química y biología molecular, y su consecución colmaría a cualquier científico, no representan más que el primer logro de una larga carrera. No sorprende que Pauling recibiera un premio Nobel, o dos, sino que sus investigaciones posteriores sobre la naturaleza de las moléculas biológicas no condujeran a un reconocimiento similar en una tercera categoría. Los propios estudios de Pauling, por una parte, y por otra sus técnicas y métodos, constituyeron la guía de posteriores generaciones de biólogos moleculares, incluidos los descubridores de la doble hélice. Su primer logro de im-

portancia nos lleva hasta el mismo umbral de la vida; su siguiente contribución a la ciencia atañía a las propias moléculas de la vida.

VI. LAS MOLÉCULAS BIOLÓGICAS

«En 1935, afirma Pauling, creía yo haber alcanzado una comprensión esencialmente completa de la naturaleza del enlace químico.»[34] Armado de tan profundo conocimiento del mecanismo por el cual se unen los átomos a la hora de formar moléculas sencillas, nada más natural que su atención se centrara en moléculas cada vez más complejas, las moléculas de la vida. El paso que habría de permitirle superar el límite fue el estudio de las propiedades magnéticas de la hemoglobina, la molécula que acarrea el oxígeno por nuestra sangre. La hemoglobina constituye un ejemplo de proteína enlazada a otra substancia (en su caso el hierro); ese tipo de moléculas se denominan proteínas conjugadas. A los átomos de hierro situados en el núcleo de la bola proteica les corresponde la captación, y posterior liberación, del oxígeno que precisa el organismo. A mediados de la década de 1930, E. Bright Wilson, investigador en formación en el Instituto de Tecnología de California (CalTech), preparaba su doctorado bajo la dirección de Pauling; versaba su tesis sobre las propiedades magnéticas de diversos compuestos. Cabía esperar que esas características magnéticas de los compuestos dependieran de la distribución orbital de los electrones de las moléculas; tan satisfactorios fueron los experimentos, ajustándose exactamente sus resultados a la nueva interpretación del enlace químico, que Pauling animó a otros investigadores del CalTech a que sometieran la hemoglobina a estudios semejantes.

El resultado inmediato de esos trabajos fue el descubrimiento de que todos los electrones del oxígeno se aparean al combinarse éste con la hemoglobina y formar oxihemoglobina; por otra parte, demostraron también que en la hemoglobina el hierro presenta cuatro electrones sin aparear, pero que

[34] Judson, The Eighth Day of Creation, página 77.

todos ellos se encuentran apareados en la oxihemoglobina. Sin duda información del mayor interés para los químicos, pero algo esotérica para nosotros; en todo caso, instó a aplicar esa misma técnica a otras muchas moléculas biológicas. Más nos interesa aquí, sin embargo, que los estudios efectuados con la hemoglobina hallaron eco en gran número de investigadores del ámbito de la biología, entre otros Karl Landsteiner, del Instituto Rockefeller de Investigaciones Médicas. Animó éste a Pauling a que aplicara la nueva interpretación del enlace químico a los problemas relativos a la estructura de otras moléculas biológicas. Firmemente situado en la vertiente biológica de la bioquímica, y habiendo sido precisamente la hemoglobina la primera biomolécula que sometiera a estudio, poco debe sorprender que Pauling se planteara al poco tiempo cómo se plegaba sobre sí misma la cadena polipeptídica que forma la hemoglobina y, en general, cómo se plegaban otras proteínas para adoptar las formas moleculares que les son características. Esos trabajos se iniciaron de pleno en 1937; para situar la escena convendrá revisar brevemente qué átomos y moléculas resultan importantes en el estudio de la vida.

LOS SILLARES

Incluso en el nivel atómico, el mundo vivo se distingue del resto. En la Tierra se dan de modo natural 92 elementos químicos; sólo 27 de ellos son componentes esenciales de la materia viva, y no todos resultan imprescindibles para la totalidad de los organismos vivos. Es más, las proporciones en que se encuentran esos átomos en los objetos vivos no son las mismas que presentan en el conjunto del planeta. Dejando de lado el agua, que, en peso, constituye más de las tres cuartas partes de la mayoría de organismos vivos,[35] más de la

[35] La presencia de tanta agua resulta, por supuesto, un claro indicio de que la vida surgió en el mar. Dada nuestra condición de organismos terrestres, hemos de acarrear nuestro propio «mar» en el interior celular, a fin de disponer de un medio líquido donde se desarrollen las reacciones químicas de la vida.

mitad de nuestro peso («peso seco») es carbono, una cuarta parte oxígeno y, cerca del 10 por ciento, nitrógeno. Por el contrario, el 48 por ciento de la corteza terrestre es oxígeno, el 28 por ciento sílice y, alrededor del 8 por ciento, aluminio, combinados todos ellos en diversas rocas. Los átomos de importancia biológica los ha seleccionado la evolución atendiendo a sus características químicas (fundamentalmente a su forma de establecer enlaces), lo que, a su vez, confiere a las moléculas biológicas las propiedades que caracterizan a la vida. La mayoría de las biomoléculas son compuestos de carbono; sorprendentemente, el nitrógeno también muestra una abundante presencia en los organismos vivos.

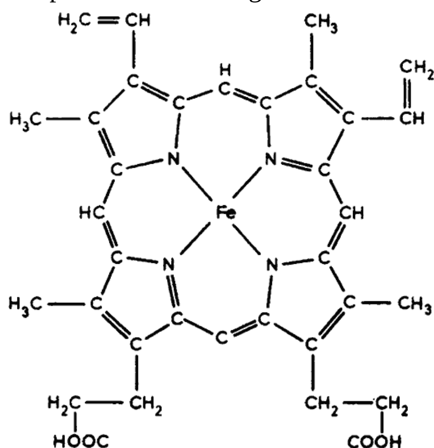


Figura 6.1 Grupo hemo, que se encuentra tanto en la molécula de hemoglobina como en la de mioglobina. Posee en el centro un átomo de hierro, al que puede enlazarse otro de oxígeno, que de esa forma puede almacenarse en los tejidos o puede transportarlo la sangre por todo el cuerpo.

En lo que atañe al peso seco, las proteínas constituyen, con mucho, las moléculas biológicas de mayor importancia: como se ha dicho, dominan en la composición de nuestro organismo. Y cerca de un 16 por ciento de las proteínas es nitrógeno, proporción superior incluso a la del conjunto del cuerpo. Muchas proteínas alcanzan considerable tamaño, son

moléculas complejas; pero, al igual que las restantes biomoléculas, constan de unidades y subunidades más sencillas.

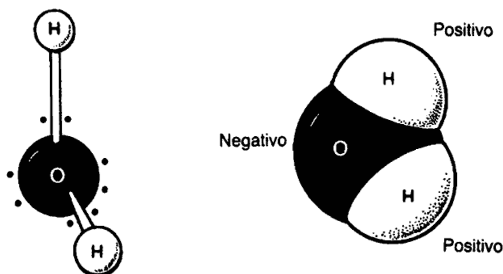
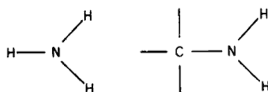
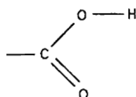


Figura 6.2 Dos representaciones distintas de una molécula de agua. En el modelo de «bolas y varillas» se destacan los átomos que componen la molécula; en el modelo compacto se da más importancia a la estructura integrada de la molécula y a la nube de electrones que la rodea.

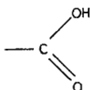
En el nivel inmediatamente superior al atómico, los sillares fundamentales de la vida son conjuntos de unos pocos átomos, a menudo integrados en estructuras más complejas. Cabe citar entre ellos moléculas como el amoniaco, que puede perder un átomo de hidrógeno y formar un grupo amino, que se añadirá a una cadena de carbono:



Los propios átomos de carbono, además de formar anillos bencénicos, se agrupan en otras muchas configuraciones, de las que se muestran unas pocas a continuación. Los enlaces que aparecen sin rotular pueden unirse a otros grupos R, como el amino, a otra cadena carbonada o a un grupo ácido, un carboxilo (–COOH). Tanto puede representarse ese grupo COOH así

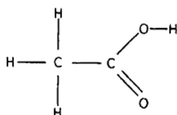


destacándose la importancia del átomo de hidrógeno del extremo de la cadena, como así



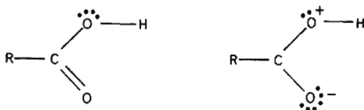
donde se señala que el grupo OH actúa como una sola unidad en algunas reacciones químicas.

En su definición más simple, un ácido es la substancia que cede con facilidad un ion de hidrógeno, que se combina con un grupo OH (hidroxilo) procedente de otra substancia (una base) y rinde agua. H_2O Así actúa el grupo carboxílico en gran número de reacciones químicas, de ahí que se le denomine grupo ácido carboxílico. Precisamente ese grupo es el que confiere acidez a los aminoácidos y a otros ácidos orgánicos. Uno de los miembros más sencillos de la familia de ácidos carboxílicos es el ácido acético, ingrediente principal del vinagre.



Sin embargo, por contradictorio que parezca, el grupo carboxílico puede también actuar de base en condiciones adecuadas; cede entonces su grupo OH. Esta reacción, y no la que corresponde a su naturaleza ácida, se produce justamente en la formación de los enlaces peptídicos que encadenan a los aminoácidos.

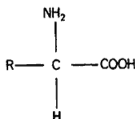
De hecho, la mejor representación del grupo carboxílico es una resonancia entre dos formas alternativas.



La versión de la izquierda aporta un 80 por ciento del carácter de la estructura de enlace; la de la derecha, un 20 por ciento. Las propiedades cuánticas de los electrones que constituyen los enlaces resultan de importancia decisiva en la determinación de la estructura global de moléculas más complejas dotadas de ese grupo, así como en la determinación de

los detalles de las reacciones químicas en que participa el grupo. Sin embargo, a la hora de representar fórmulas estructurales aproximadas de moléculas más complejas que contienen el grupo carboxílico, suele emplearse la abreviatura COOH, dando por supuesta la estructura detallada de ese grupo en particular. De igual modo, resulta habitual entre los químicos el empleo de abreviaturas para otros grupos comunes, como $–NH_2$, $–CH_3$, etcétera.

Las proteínas constan de aminoácidos, y esos sillares de la vida presentan todos una misma y sencilla estructura fundamental, basada en los cuatro enlaces de un átomo de carbono. Uno de los enlaces une el carbono a un átomo de hidrógeno; otro lo une a un grupo amino (NH_2) y, el tercero, a un grupo carboxilo (COOH), lo que confiere a esa estructura su carácter de aminoácido. Queda, por tanto, un enlace más, libre para establecer unión con otro grupo carbonado (o, como es el caso del más simple de los aminoácidos, la glicina, con un átomo de hidrógeno), que, en una representación general de la estructura de los aminoácidos, denotaremos por R:



AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

Saben los químicos que las proteínas constan de aminoácidos porque, al hervirlas en una solución fuerte de un ácido o una base, se rompen los enlaces químicos que engarzan entre sí los aminoácidos; de las proteínas no queda más que un caldo de aminoácidos. Los nombres que se ha dado a estos grupos son reflejo del proceso que llevó a su respectiva identificación: la asparagina, el primero que se descubrió (en 1806), se aisló del espárrago; la glicina, obtenida en la década de 1820 de la proteína gelatina, se denominó así por su sabor dulce, y así todos los demás. En principio, el número de aminoácidos distintos que podrían existir es enorme, y muchos se

han sintetizado artificialmente, pero, como se mencionó antes, sólo 20 se encuentran en las proteínas. El último, la treonina, no se descubrió hasta 1938, de ahí que hasta la década de 1940 no cupiera esperanza de resolver la estructura exacta de las proteínas.

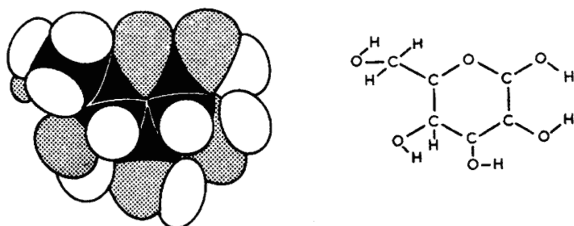
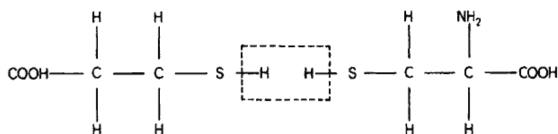
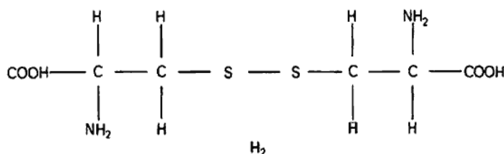


Figura 6.3 Las moléculas biológicas también pueden representarse destacando los átomos de que constan o resaltando la distribución de la carga de sus nubes electrónicas. El apretado modelo compacto permite apreciar mejor la naturaleza, en este caso de la glucosa.

Los 20 aminoácidos que se recogen en la figura 6.4 constituyen los sillares de la vida. Todas las proteínas los poseen. Por añadidura, dos aminoácidos se encuentran sólo en unas pocas y, uno de los de tipo común, la cisteína, se enlaza con facilidad a otra molécula igual y forma cistina:

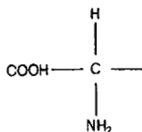


Dos moléculas de cisteína

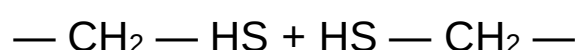


Una molécula de cistina, más una molécula de hidrógeno liberada en su constitución

En realidad, puesto que el grupo



es siempre el mismo en todos los aminoácidos, podemos ignorarlo y centrar nuestra atención en las cadenas laterales que distinguen un aminoácido de otro:



se combinan para formar



Las dos hemimoléculas quedan unidas por un puente disulfuro, circunstancia que resulta de importancia fundamental en la interpretación de la estructura de las proteínas. Hasta cierto punto, es cuestión de gusto considerar a la cistina un aminoácido más o, simplemente, una versión distinta de la cisteína. Así, se encontrará en diversas fuentes bibliográficas que son 20, 21 o 23 los aminoácidos esenciales, e incluso, sagazmente, «alrededor de 20»; nos quedaremos aquí con los 20 mostrados en la figura 6.4.

Puesto que los aminoácidos son los constituyentes esenciales de las moléculas biológicas, resulta obvio preguntarse de dónde procedieron los primeros. Durante la década de 1920, se plantearon esa misma cuestión, independientemente, el biólogo inglés J. B. S. Haldane y el investigador soviético A. I. Oparin. Plantearon la hipótesis de que, siendo aún joven la Tierra, la energía liberada por las descargas eléctricas que se producían en su atmósfera, inmersa en una violenta actividad, o el calor desprendido de los volcanes, bastó para impulsar la reacción entre substancias sencillas; así aparecieron aminoácidos en los océanos o en charcas de agua recogida sobre la superficie, cada vez más fría, del globo. La hipótesis permaneció sin someterse a ensayo hasta los años 50, cuando el norteamericano Stanley Miller dio comienzo a una serie de experimentos en los cuales se encerraban herméticamente en un recipiente de vidrio diversas mezclas de metano, amonia-

co, vapor de agua e hidrógeno y se sometían a descargas eléctricas, de rayos ultravioleta y combinaciones de ambas.

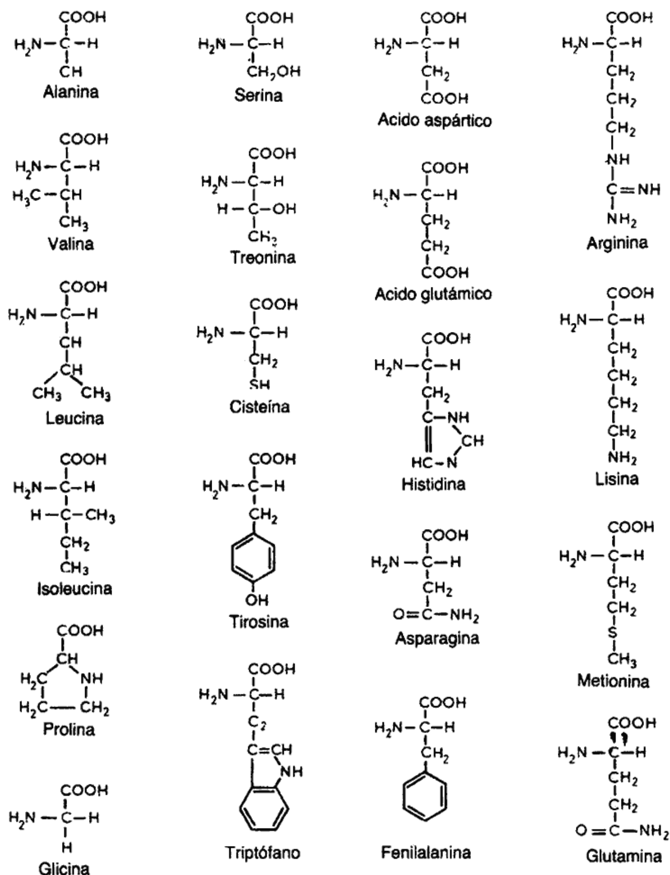
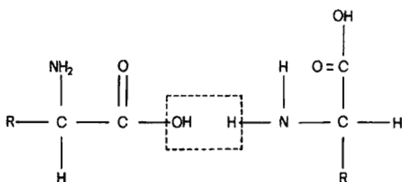


Figura 6.4 Los 20 aminoácidos que constituyen los sillares de la vida.

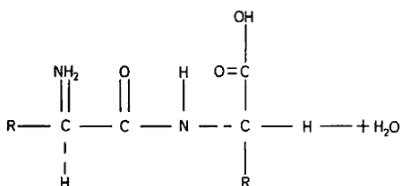
El producto de esos experimentos era una substancia viscosa y oscura, inmersa en una «atmósfera» donde dominaban el dióxido de carbono, monóxido de carbono y nitrógeno; se comprobó que la substancia contenía varios aminoácidos, incluidos algunos de los que forman parte de las proteínas,

además de otros compuestos orgánicos. Ulteriormente otros investigadores han llevado a cabo ensayos similares, empleando en ellos gran variedad de «atmósferas» iniciales, por ejemplo una mezcla rica en dióxido de carbono que, según parece hoy, probablemente resulte mucho más representativa de la primitiva atmósfera terrestre. En el caldo final siguen apareciendo aminoácidos, azúcares orgánicos y otros componentes de la materia viva. Y quizá ni siquiera sea preciso partir de una atmósfera inicial que no contenga más que compuestos simples, puesto que, en los últimos diez años, los astrónomos han hallado en las nubes de materia oscura de diversas regiones espaciales las huellas espectroscópicas de substancias mucho más complejas, como es el caso del ácido fórmico. Bien pudiera ser que la Tierra, joven aún, quedara sembrada de esa materia prima nada más enfriarse, quizá por impacto de cometas. No parece, por tanto, que el mayor de los problemas en tomo al origen de la vida sea el hallazgo de una fuente de aminoácidos y del resto de los componentes orgánicos fundamentales.

Antes incluso de identificarse los últimos aminoácidos esenciales se tenía ya la seguridad de que, a la hora de formar proteínas, se enlazaban en cadenas polipeptídicas. Esa es la manera más sencilla de unir aminoácidos; la obra del químico alemán Emil Fischer estableció los cimientos de esa interpretación, en la primera década de nuestro siglo, si bien no se obtuvo hasta los años 30 la prueba de que las proteínas son cadenas polipeptídicas, y no estructuras más complejas. Las cadenas, igual que los polímeros, se forman por condensación, con pérdida de una molécula sencilla cada vez que se unen dos aminoácidos. Procede exactamente igual que la unión entre el di-aminohexano y el ácido adípico (esa es. por supuesto, la razón de que la empleara en el capítulo anterior). El grupo amino de uno de los aminoácidos cede un átomo de hidrógeno; el grupo carboxilo del otro aminoácido cede un grupo OH, estableciéndose un nuevo enlace (el enlace peptídico) entre el –CO de un extremo y el –N del otro. Se crea así un dipéptido, la reunión de dos aminoácidos:



se combinan para producir

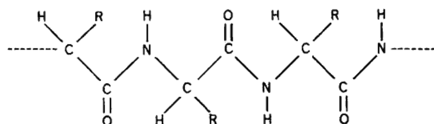


Adviértase que los dos grupos R no tienen por qué ser iguales, y que la nueva molécula se curva. De hecho, todos los carbonos subtienden ángulos, según explicara Pauling en términos de orbitales híbridos. Cuando dibujamos algunas de las cadenas en línea recta lo hacemos por propia conveniencia.

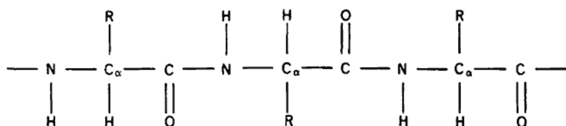
El dipéptido de nueva creación presenta también un grupo COOH en un extremo y un grupo NH_2 en el otro. A su vez, ambos pueden combinarse con el grupo pertinente del extremo de otro aminoácido y alargar en un paso más la cadena; de igual manera, los nuevos extremos podrán establecer más uniones, hasta formar un polipéptido. La cadena resultante, como las de los polímeros descritos en el capítulo 5, avanza en zigzag. En este caso, sin embargo, en el esqueleto de la larga molécula alternan átomos de carbono y de nitrógeno (dos carbonos y un nitrógeno, dos carbonos y un nitrógeno, etcétera). Partiendo de un punto arbitrario de la cadena encontraremos un átomo de carbono unido simultáneamente a un hidrógeno y al grupo característico de algún aminoácido, que constituirá aquí una cadena lateral. Ese carbono se enlazará también a otro carbono del que, por un lado, se proyectará un átomo de oxígeno y, por otro, un nitrógeno, que a su vez

establecerá unión con el siguiente carbono, portador de un grupo lateral complejo.

La estructura general ofrece el siguiente aspecto:[36]

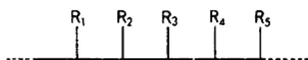


Una de las características principales de esta cadena es que el enlace peptídico constituye una estructura rígida, firmemente sujeta por la resonancia mecánico-cuántica. Precisamente eso fue lo que dio a Pauling la clave del plegamiento de las cadenas proteicas. Sin embargo, nos aparecerá más diáfana la característica principal del polipéptido si hacemos caso omiso del zigzagueo y nos fijamos en el esqueleto principal y en los grupos laterales que de él se proyectan. Los átomos de carbono de la cadena principal a los que se unen las cadenas laterales se designan con la letra griega alfa, α, para distinguirlos de los que forman parte del enlace peptídico entre aminoácidos adyacentes:



[36] Se aprecia en la estructura el porqué de la importancia del nitrógeno en las moléculas biológicas. Las plantas están dotadas para captar nitrógeno del entorno (ya sea a partir de compuestos del suelo, ya directamente del aire) y emplearlo para elaborar aminoácidos y proteínas. Los animales, humanos incluidos, no pueden. Dependemos de las plantas, que son los productores primarios de todas las moléculas nitrogenadas que utilizamos. En lo que a nosotros se refiere, podemos sintetizar 11 de los aminoácidos fundamentales, siempre y cuando nuestra dieta aporte suficiente cantidad de nueve aminoácidos esenciales: histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Si faltara en nuestro alimento uno solo de esos aminoácidos, acabaríamos muriendo. Aun cuando obtengamos algunos de los aminoácidos esenciales por ingestión de otros animales, éstos, en última instancia, los habrán obtenido de los vegetales, que fijan el nitrógeno ambiental en compuestos orgánicos.

En una representación más sencilla aún, puro esquematismo, que no considerara geometría ninguna, se indicaría la estructura de la molécula situando todas las cadenas laterales de los aminoácidos del mismo lado del esqueleto:



Se advierte entonces de inmediato en qué consiste el mensaje que porta la cadena: las «palabras» son las cadenas laterales, los fragmentos residuales de los aminoácidos, que les caracterizan. No hay misterio alguno en que una larga ristra de ese tipo de «palabras» incorpore un importante mensaje biológico. Los biólogos de la década de 1930 se interesaron, por tanto, por el orden en que se sucedían los aminoácidos en diversas proteínas; cuestión en absoluto trivial, pero en esencia un problema de índole química. También ansiaban descubrir las formas que adoptaban las proteínas al plegarse, su estructura tridimensional, y por qué a cada proteína le correspondía una forma concreta si, en efecto, resultaba cierto que todos los ejemplares de una misma proteína adoptaban igual conformación tridimensional. Las respuestas habrían de derivarse de una combinación de nuevas nociones sobre el enlace químico y de estudios de difracción por rayos X, en los cuales se sondeaba con un haz de esos rayos una muestra cristalina de moléculas de proteína.

LA IMPORTANCIA DE LOS ENLACES DEBILES

Entre átomos, ya sea aislados o integrados en una misma molécula, o entre átomos y moléculas que se crucen en su movimiento, no sólo actúan las fuerzas generadas por los enlaces químicos fuertes. Toda molécula ejerce sobre las demás una atracción débil, denominada fuerza de Van der Waals. En la década de 1870, el físico holandés Johannes van der Waals perfeccionó las ecuaciones que describían el comportamiento de líquidos y gases (las «ecuaciones de estado»); introdujo en ellas términos en los que se tenía en cuenta que

las moléculas no eran meros puntos matemáticos, sino que estaban sometidas a fuerzas de atracción mutua, no sólo a colisiones perfectamente elásticas. En 1881 elaboró una nueva versión de la denominada ley de los gases perfectos (la ley que *sí* considera que las moléculas son puntos matemáticos sometidos a colisiones elásticas perfectas) en la que incluyó dos nuevas constantes, una para el tamaño de las moléculas y otra que representaba la atracción que ejercían entre ellas. Sus valores no se eligieron a partir de ninguna teoría de la estructura de los átomos (ni siquiera se había descubierto el electrón), sino de modo que encajaran con el comportamiento real de los gases. En última instancia, por comparación de las ecuaciones con las propiedades que mostraban los gases reales, y ajustándolas en consecuencia, se desarrolló una fórmula que resultaba de aplicación a todos los gases; por esos trabajos, Van der Waals recibió el premio Nobel en 1910. La interpretación cabal de lo que en verdad son las fuerzas de Van der Waals hubo de aguardar, sin embargo, hasta que la física cuántica desarrolló una nueva imagen de los átomos y las moléculas.

Esa nueva interpretación no es otra que la de que la nube electrónica que rodea una molécula resulta atraída por la carga positiva del núcleo de otro átomo, y viceversa. La interacción entre ambas nubes electrónicas, cargadas negativamente, y entre los dos núcleos, positivos, genera una repulsión compensadora, pero hasta que las moléculas, o átomos, no se encuentran muy próximos, no es suficientemente intensa para superar a la fuerza atractiva.

Fritz London, físico alemán de origen polaco que, junto con Heitler, desarrolló el primer tratamiento mecánico-cuántico de la molécula de hidrógeno, dio una explicación completa de la fuerza de Van der Waals en los años 30. Sin abordar aquí los detalles matemáticos, se explica el origen de la fuerza considerando dos átomos esféricos, cada uno dotado de una nube de electrones, que se aproximan mutuamente. Aun siendo nula en ambos la carga neta, los electrones de las dos nubes se distribuyen en tomo al núcleo central, positivo. Así, resulta relativamente intensa la influencia de los núcleos

de los átomos vecinos sobre los electrones, en especial sobre los de las capas exteriores, mientras que su propio núcleo, sumergido en un mar de carga negativa, la recibe en menor medida. Por entre la tamizadora influencia de la mitad de su propia nube electrónica, el primer átomo «ve» otra nube de electrones. Sólo al aproximarse los átomos de tal modo que comiencen a interpenetrarse las nubes se repelen los núcleos, ya sin trabas entre ellos, lo bastante para que cese la aproximación entre ambos. La fuerza de Van der Waals entre átomos y moléculas es más intensa cuantos más electrones formen la pantalla, pero, en todo caso, sólo cabe considerarla fuerte en un breve intervalo de distancias. En efecto, el punto en que se equilibran las fuerzas electrostáticas de atracción y repulsión viene a ser el radio del átomo o de la molécula; el radio de Van der Waals.

En los compuestos no iónicos, la atracción de Van der Waals constituye el fundamento de las diferencias que distinguen entre sí a sólidos, líquidos y gases. En los primeros, esas fuerzas mantienen sujetas las moléculas del compuesto. Al caldear el sólido, la energía térmica provoca la vibración de unas moléculas contra otras, hasta alcanzarse un punto en el cual la energía acumulada permite que se liberen de la trabazón y fluyan, si bien la fuerza de Van der Waals tira aún de ellas al pasar unas frente a otras. Sin embargo, de persistir el aporte de energía térmica, pierden eficacia los tirones, hasta que las moléculas, en veloz movimiento, no llegan a mantenerse el tiempo suficiente en contacto para que la atracción ejerza una influencia destacable. En la fase gaseosa, las moléculas vuelan en libertad y rebotan unas contra otras cual si fueran esferas macizas. Dado que la fuerza de Van der Waals es más intensa entre moléculas mayores (más pesadas), las substancias de mayor peso molecular presentarán puntos de fusión y de ebullición más elevados que las de bajo peso molecular. La excepción principal es el agua, y de inmediato veremos por qué.

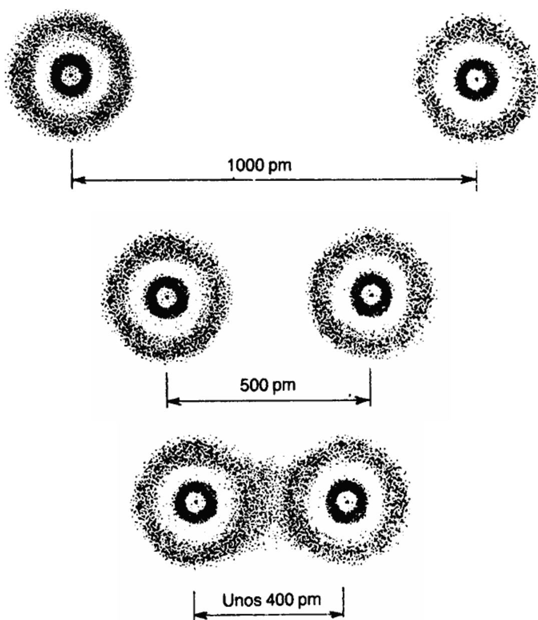


Figura 6.5 Dos átomos se atraen mutuamente en tanto sus núcleos, de carga positiva, «vean» una nube electrónica negativa más allá de sus propios electrones. Ése constituye el fundamento de la atracción de Van der Waals. Sin embargo, en cuanto se interpenetran las nubes de electrones, los dos núcleos se «ven» mutuamente, oponiéndose a aquella atracción la tendencia natural de los dos núcleos positivos a repelerse. (Un picómetro es la millonésima parte de una millonésima de metro, esto es, 10^{-12} metros.)

Ese tipo de fuerzas, tanto atractivas como repulsivas, cobran importancia en las moléculas largas dotadas de cadenas laterales, en especial si las moléculas se pliegan. Ciertas porciones de la molécula tenderán a adherirse y otras a separarse. En conjunto, la molécula intenta siempre adoptar el estado de mínima energía. Sin embargo, para el químico dedicado a determinar estructuras moleculares las fuerzas de Van der Waals, pese a su importancia, no constituyen más que el ajuste de máxima precisión. Si se trata de proteínas, los puentes disulfuro que se establecen con facilidad entre dos residuos de cisteína resultan mucho más importantes. Al doblarse sobre sí

misma una larga cadena proteica, un polipéptido, probablemente se creen de inmediato ese tipo de enlaces, lo que conferirá a la estructura la forma de una horquilla. Por supuesto, con facilidad comparable se establecerán esos enlaces salvando el hueco que separa dos cadenas polipeptídicas distintas, quedando así unidas dos moléculas de proteína:



Por último, por lo que se refiere a los principales elementos que influyen sobre la estructura molecular, queda por citar otro tipo de enlace, cuyas raíces penetran profundamente en la física cuántica. Se trata del enlace de hidrógeno.

EL ENLACE DE HIDROGENO

El agua constituye un líquido de características muy peculiares. Su molécula contiene dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno, lo que le confiere un peso total de 18 dalton. Sin embargo, a temperatura ambiente es líquida, mientras que muchas moléculas similares, o más pesadas, son gaseosas en condiciones normales. El peso molecular del dióxido de carbono, por ejemplo, es de 44; el del sulfhídrico de 36; el del metano de 16 y, el del dióxido de nitrógeno, de 46. Según la interpretación convencional de cómo actúa la atracción de Van der Waals entre las moléculas, el agua no tiene por qué ser líquida en las condiciones ambientales que reinan en la superficie de la Tierra. Sin embargo, el agua no sólo es un líquido, sino que, en nuestro caso, se trata del líquido que más nos importa: el 75 por ciento de nuestro peso corporal se halla en forma de moléculas de H_2O. ¿Cómo explicarlo?

Sólo cabe responder que existe otra fuerza de atracción entre las moléculas de agua, superior a la de Van der Waals pero menos intensa que el enlace covalente que une en moléculas los grupos de átomos; se denomina enlace de hidrógeno.

Los trabajos de Van der Waals sólo hallaron explicación en la década de 1930, en el marco de la física cuántica; de igual forma, la resolución del misterio planteado por la notable afinidad mutua que se advierte entre las moléculas de agua hubo de esperar hasta esas fechas. Se derivó directamente de la interpretación que dio Pauling a la valencia y a la geometría de las nubes electrónicas propias de los orbitales repletos.[37]

Las reglas cuánticas establecen que la geometría de la molécula de agua forma una V: un grueso átomo de oxígeno del que se proyectan dos átomos de hidrógeno; subtienden éstos un ángulo que se conoce con gran precisión: 104,5 grados. Puede imaginarse la nube de electrones de la molécula entera como una gran esfera de la que sobresalen lateralmente dos protuberancias (véase la figura 6.2); la superficie de la conformación globulosa representa el tamaño de la molécula en términos de la fuerza de Van der Waals, el punto donde se equilibran atracción y repulsión. Sea cual fuere la representación preferida, el punto a destacar es que los átomos de hidrógeno sólo aportan a la molécula un electrón cada uno. Ese electrón, emparejado con otro del átomo de oxígeno, forma una nube de carga negativa, que se concentra especialmente en la región situada entre el núcleo del hidrógeno y el resto del átomo de oxígeno. Aun cuando parte de la nube electrónica se extiende por el «dorso» del núcleo de hidrógeno, éste, que no es más que un protón dotado de carga positiva, aparece poco apantallado del mundo exterior. En conjunto, a través

---

[37] La primera noticia de que alguien pensara en la existencia de un tipo especial de enlace entre ciertas moléculas que contienen hidrógeno, en particular el ion amonio, se remonta a 1903, a los trabajos de Alfred Werner. En 1920, W. M. Latimer y W. H. Rodebush, de la Universidad de California en Berkeley, sugirieron que la causa de la atracción entre las moléculas de agua podría ser que «una par de electrones libres de una molécula de agua quizá ejerciera suficiente fuerza sobre el hidrógeno de otra molécula, sostenido por una pareja de electrones, para establecer un enlace entre ambas moléculas» (*Journal of the American Chemical Society*, volumen 42, página 1419). Sin embargo, hasta la década de 1930 no logró interpretarse el fundamento físico de ese comportamiento.

de la nube de electrones se vislumbra una porción del carácter positivo de los dos núcleos de hidrógeno.

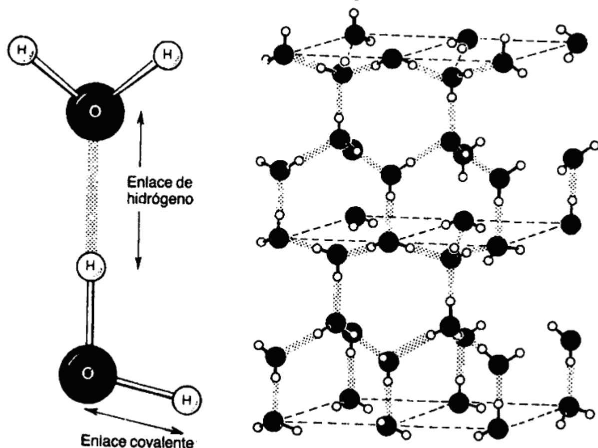


Figura 6.6 El enlace de hidrógeno genera afinidad entre las moléculas de agua. Los núcleos de hidrógeno, dotados de carga positiva, aun «perteneciendo» a sus respectivos átomos de oxígeno, experimentan atracción por la nube electrónica negativa de los oxígenos circundantes, de otras moléculas de agua. En el hielo, esa atracción determina la formación de una red cristalina muy similar a la estructura del diamante, aunque menos intensa. El espaciamiento de la red confiere al hielo baja densidad, lo que explica que flote en el agua.

Sin embargo, la situación difiere considerablemente en el lado del átomo de oxígeno más alejado de los hidrógenos. En efecto, éstos han cedido electrones a aquél, que muestra, en una parte, la apariencia de una capa completa, con ocho electrones externos, que rodean a dos electrones internos y al núcleo, dotado únicamente de ocho unidades de carga positiva. En esa vertiente, donde a los átomos de hidrógeno les anula el grueso del átomo de oxígeno, la molécula parece poseer una carga global negativa. Por supuesto, la carga total real de la molécula es nula; pero no es menos cierto que esa carga se distribuye de forma desigual: un exceso de carga negativa en el extremo correspondiente al átomo de oxígeno y dos concentraciones de carga positiva en los vértices del triángulo correspondientes a los dos hidrógenos. Así, al apelo-

tonarse las moléculas de agua, se advierte una tendencia a que los hidrógenos de una molécula se enlacen a los átomos de oxígeno de otras, positivo con negativo (véase la figura 6.6).

El ángulo que forman los dos enlaces de cada molécula de agua son muy similares al de las uniones tetraédricas (como las que se dan en el metano, o las que establecen los carbonos en el diamante), de ahí que el agua forme una red: el átomo de oxígeno se une, por medio de enlaces de hidrógeno, a otras dos moléculas; los de hidrógeno a un oxígeno, además del que constituye su compañero molecular. Ello ocurre cuando el agua se encuentra a una temperatura suficientemente baja para que solidifique; la estructura resultante es el cristal de hielo.

El hielo, por tanto, presenta en muchos aspectos una estructura similar a la del diamante; diversos fenómenos de interés hallan su explicación en ella, por ejemplo, la maravillosa geometría de los copos de nieve o el hecho de que, por ser superior el espaciado de la estructura cristalina, el hielo ocupe más volumen que su cantidad equivalente en agua. De ahí que flote en el agua, o en el gin-tónic. Aun si se caldea el hielo hasta romper sus enlaces de hidrógeno y fundirlo a agua líquida, las moléculas que se tropiezan se atraen con intensidad muy superior a la que dictan las fuerzas de Van der Waals habituales, lo que las mantiene en estado líquido hasta que se alcanzan los 100 grados Celsius de temperatura.

El propio hidrógeno constituye un elemento sin igual. Es el único átomo que posee tan sólo un electrón, y el único también que puede actuar de pareja positiva en ese tipo de enlaces, o puentes, entre moléculas. Sólo muestra tal conducta cuando se une al átomo adecuado, que no tiene por qué ser siempre el oxígeno; también otros átomos pueden hacer las veces de compañero negativo en esas uniones. Nunca se establecen enlaces de hidrógeno con el carbono, pues la geometría de los orbitales y las reglas de la física cuántica no lo permiten, pero sí con el oxígeno y, dadas las condiciones adecuadas, con otro importante constituyente de las moléculas

biológicas, el nitrógeno[38]. El hidrógeno puede establecer esos puentes entre dos átomos de oxígeno, como es el caso del agua, o entre dos nitrógenos, o entre un nitrógeno y un oxígeno. Las condiciones adecuadas bien pueden ser las de un puente tendido entre dos cadenas polipeptídicas, comparable al disulfuro, o las de un engarce entre repliegues de una cadena polipeptídica, entre una porción y otra de una misma molécula de proteína. En efecto, resulta habitual el establecimiento de enlaces de hidrógeno en las moléculas biológicas, lo que colabora a que las más complejas adopten una estructura tridimensional característica, igual en todas las moléculas de un mismo compuesto.

RAYOS X Y PROTEINAS

Cabe abordar la resolución de las formas tridimensionales reales que adoptan las moléculas biológicas complejas desde tres perspectivas distintas. Una es sondear su estructura sometiéndolas a haces de rayos X; se analiza la difracción de los rayos y se intenta interpretar la estructura a partir de esos datos. Otra es el enfoque químico tradicional, en el que se descompone la molécula en sus componentes, se identifican éstos por métodos químicos y se resuelve su posible ensamblaje. La tercera, que se apoya fuertemente en las dos anteriores, es la perspectiva del teórico. Conocidas las reglas generales que determinan la unión de los átomos en moléculas y comprendida la naturaleza y geometría de los diversos enlaces de substancias del tipo de los aminoácidos, debería obtenerse, cuando menos, una aproximación del tipo de estructura que les corresponde a macromoléculas como las proteínas. Por

[38] Ello explica que el amoniaco, NH_3, cuyo peso molecular es sólo de 17 unidades, se mantenga también líquido a una temperatura muy superior a la que «le corresponde». No obstante, la geometría cuántica de esa unión de tres hidrógenos a un átomo de nitrógeno no permite el establecimiento de enlaces de hidrógeno entre moléculas de amoniaco con la eficacia con que se producen entre las de agua, de ahí que aquel compuesto no constituya una molécula tan interesante como ésta.

supuesto, los tres enfoques resultan interdependientes; los avances registrados desde la década de 1930 han procedido en última instancia de las tres líneas de ataque al problema. Sin embargo, durante un período sorprendentemente dilatado, casi dos décadas, se estableció una clara distinción entre los trabajos fundamentados en el análisis químico y los estudios de las moléculas mediante rayos X, mientras que el logro verdaderamente espectacular derivó del enfoque, altamente teórico, de Pauling. Confundiría reseñar aquí de forma más o menos simultánea los progresos registrados en todos los frentes a lo largo de los años 30 y 40; mucho más lógico resulta describir por separado los avances de ambos campos experimentales. Cuál de las técnicas se discuta en primer lugar es elección en esencia arbitraria; he decidido empezar por los estudios con rayos X, y ello sobre todo porque nos recordarán la gran profundidad a que penetran en el fértil suelo de la física cuántica las raíces de nuestras modernas nociones biológicas.

Tras establecerse que los rayos X se comportan como ondas en las condiciones experimentales adecuadas, la misma técnica que había confirmado su naturaleza podía emplearse para sondear la estructura de la materia. Una muestra de átomos dispuestos en una red cristalina difracta los rayos X que se dirijan contra ella; se crean varios haces difractados, que se interfieren mutuamente, reforzándose las ondas en ciertos puntos y cancelándose en otros. De modo parecido a lo que ocurre en la interferencia entre dos haces de luz que surgen de dos estenopes practicados en una pantalla, se obtiene un equivalente, en rayos X, del patrón de bandas claras y oscuras. Sin embargo, los rayos X empleados en estos trabajos poseen una longitud de onda cuatro mil veces más corta que la de la luz visible, y los detalles del patrón obtenido dependen de la disposición de los átomos en el cristal, que se encuentran a distancias comparables a la de la longitud de onda de la radiación X. Por supuesto, los rayos X son invisibles, pero afectan a las placas y películas fotográficas, por lo que resulta tarea relativamente sencilla obtener imágenes de esas pautas de difracción. Mucho más complejo es interpretar los patrones

de puntos y bandas en blanco y negro en función de la estructura del cristal sometido a examen.

Poco sorprenderá, por su participación en los trabajos que habrían de establecer la naturaleza ondulatoria de los rayos X, que fuera Lawrence Bragg, en 1912, el primero en emplear esa técnica en la determinación de la estructura de un cristal. La substancia que sometió a análisis fue la sal común, NaCl, y la estructura que dedujo fue la de una formación alternante de iones de sodio y de cloro dispuestos en una red cúbica simple. Bragg acababa de inventar la cristalografía por rayos X. Tras servir en el ejército durante la Primera Guerra Mundial, reanudó sus trabajos en ese campo, investigando substancias más complejas, que presentaban estructuras correspondientemente más complicadas. En el ínterin, al otro lado del Atlántico, Linus Pauling, miembro de la nueva generación de químicos, tuvo noticia de la técnica de cristalografía por rayos X (en primera instancia por un libro de Bragg y su padre), y en 1922 llevó a cabo su primera determinación de la estructura de un cristal, en su caso la molibdenita. Bragg y Pauling, en paralelo pero de forma independiente, desarrollaron un conjunto de reglas para la interpretación de los patrones de difracción de rayos X generados por cristales minerales más complejos; para disgusto de Bragg, Pauling,[39] las publicó primero, en 1929. Desde entonces se las conoce por «reglas de Pauling». Se iniciaba así una amistosa rivalidad entre Pauling y sus colaboradores, por una parte, y el laboratorio de Bragg, por otra, que habría de prolongarse a lo largo de décadas enteras y que también intervino en las investigaciones que habrían de conducir a la determinación de la estructura de la doble hélice.

A medida que entre los químicos —no sólo Pauling y Bragg, sino también muchos otros— ganaba aceptación el empleo de esa técnica, el interés se fue centrando en estructuras moleculares progresivamente más complejas y, en última instancia, cómo no, en las moléculas biológicas. Las proteínas

---

[39] Véase, por ejemplo. Judson, página 76.

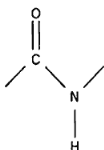
se presentan en dos variedades principales: fibrosas, cuyas moléculas conservan en gran medida la estructura larga y delgada que se asocia automáticamente con una cadena, y globulares, cuyas cadenas se enroscan en una bola. La «serpiente de Rubik» viene a ofrecer una idea bastante precisa de la diferencia que distingue un tipo de otro. Cual cadena polipeptídica, la «serpiente» consta de «enlaces» rígidos, empalmados por medio de articulaciones que permiten cierta rotación en algunas direcciones. Puede formarse con la serpiente un largo zigzag, o darle varios pliegues, doblándola sobre sí misma. Puede incluso, si recuerda uno por dónde plegarla, enroscarse en una bola. Las proteínas fibrosas, las de apariencia larga y delgada, fueron las primeras que se sometieron a una fructífera investigación que conjugó las imágenes de difracción por rayos X con una inspirada formulación teórica.

LA HÉLICE ALFA

William Astbury, que había sido alumno de Bragg padre, obtuvo las primeras imágenes de difracción de rayos X de proteínas fibrosas a principios de la década de 1930, en la Universidad de Leeds. Su proyecto específico era la investigación de la física de los textiles, en especial de la lana, compuesta en su gran mayoría (al igual que el cabello y las uñas) por la proteína queratina. En aquel tiempo las fotografías de difracción de rayos X no ofrecían suficiente información para determinar la estructura de la queratina, pero el modelo mostraba un tipo de regularidad que sólo podía indicar que esas moléculas de proteína presentaban una estructura repetitiva, no tan regular y ordenada como en un cristal de cloruro sódico, pero aún así prueba de cierto orden y repetición. De hecho, Astbury advirtió dos modelos distintos, uno característico de la fibra que no se había sometido a estiramiento, que denominó modelo cx-queratina, y otro característico de la fibra que sí se había estirado, al que llamó modelo p-queratina.

Astbury, al igual que otros investigadores, en el afán de que explicaran los modelos de difracción, propuso todo tipo de estructuras para esas cadenas de proteína; ninguna lo logró. Cuenta Pauling que pasó «el verano de 1937 empeñado en descubrir la manera de enroscar una cadena de polipéptido en tres dimensiones ajustándose a los datos de rayos X ofrecidos por Astbury».[40] Sus esfuerzos lo fueron en vano; decidió entonces que, para salir del escollo, debía retomar al principio, revisar la estructura de los sillares de la cadena polipeptídica, los propios aminoácidos y los enlaces que se establecen entre ellos. Sólo después intentaría de nuevo encajar las piezas para obtener una proteína fibrosa que se ajustara a los datos obtenidos por difracción de rayos X.

La investigación se prolongó considerablemente, y ello pese a que a Pauling se le unió, en el Instituto de Tecnología de California, otro científico interesado en el tema. Robert Corey. Juntos analizaron fotografías de difracción de rayos X de aminoácidos aislados, dipéptidos y tripéptidos, valiéndose de esa información para sondear la naturaleza exacta del enlace peptídico. Descubrieron, entre otras cosas, que la unión C-N del enlace peptídico era más corta de lo que «debería» y que, gracias a la resonancia cuántica, poseía en parte un carácter de doble enlace, análogo al de los enlaces resonantes del anillo bencénico. Lo cual impedía a la cadena de proteína —la serpiente de Rubik— rotar en tomo a esos enlaces y mantenía plano todo el segmento de unión entre péptidos del modo siguiente:



Los dos enlaces del carbono alfa, por el contrario, sí tienen libertad de rotación. Es como si la serpiente presentara

[40] Judson, óp. cit.

dos enlaces flexibles y otro rígido, seguidos de otras dos uniones flexibles, etcétera, siguiendo una pauta repetitiva.

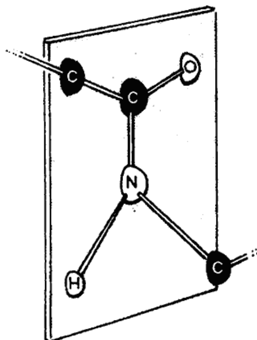


Figura 6.7 El enlace peptídico constituye una estructura rígida. La unión C—N es un híbrido, intermedio entre enlace simple y doble, que no permite rotación. Se trata de un fenómeno de carácter estrictamente físico- cuántico.

Interrumpida por otra guerra mundial, la concienzuda investigación tardó más de una década en llegar a término. En 1948, Pauling advirtió que seguía la senda correcta. Sin más que dibujar sobre una tira de papel una larga cadena polipeptídica (como la que se muestra en la página 160, arriba) y doblarla dándole forma de concertina, de modo que los enlaces de carbono más importantes subtendieran mutuamente los ángulos tetraédricos adecuados, observó que la cadena entera podía retorcerse en una hélice, un sacacorchos de enlaces moleculares repetitivos que avanzaban en espiral por el espacio. Es más, respetando con precisión todos los ángulos descubrió un modelo en el cual los grupos N-H de un enlace peptídico se alineaban automáticamente con el átomo de oxígeno unido al carbono del enlace peptídico situado cuatro aminoácidos atrás, lo que ofrecía una oportunidad perfecta para el establecimiento de enlaces de hidrógeno. *Todos* los enlaces peptídicos de la cadena helicoidal formaban enlaces de hidrógeno, de tal modo que cada vuelta de la hélice se sujetaba a las vecinas por medio de varios de ellos. Exactamente eso es lo que se requiere para explicar que la hélice

mantenga la forma sin necesidad de que se doble ni se distorsione la molécula entera.

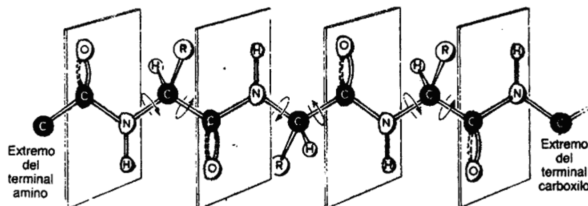


Figura 6.8 Dada la rigidez del enlace peptídico, las cadenas polipeptidicas sólo pueden plegarse de ciertas formas. La combinación de enlaces rígidos y rotaciones válidas les permite enroscarse como si se tratara de serpientes de Rubik.

Mientras Pauling jugaba con sus modelos de papel, Bragg (que a la sazón ya dirigía el Laboratorio Cavendish de Cambridge) y sus colegas se enfrentaban directamente al problema empleando imágenes de difracción de rayos X de mejor calidad. En 1950 publicaron su versión de la estructura de la a-queratina, que contenía un error fatal, pues permitía la rotación libre en tomo del enlace peptídico. Se trató, en verdad, de un despiste químico garrafal, puesto que la obra de Pauling sobre estructuras resonantes ya había alcanzado notoriedad y su clásica *The Nature of the Chemical Bond* llevaba impresa once años. Entre tanto, en 1949 y 1950, los ulteriores estudios por rayos X efectuados en el laboratorio de Pauling confirmaron la verosimilitud de que la hélice alfa mantenida por enlaces de hidrógeno constituyera la estructura fundamental de la fibra del cabello. Pauling y sus colegas desarrollaron dos variaciones sobre el tema, una de ellas arrollada menos apretadamente que la del modelo original en papel, y publicaron en detalle sus resultados en 1951. Tras un par de publicaciones preliminares, meros aperitivos, ese mismo año dejaron estupefacto al mundo de la bioquímica con un notable *tour de force:* publicaron siete artículos distintos en la edición de mayo de los *Proceedings of the National Academy of Sciences*, en los que se abordaba la estructura del pelo, la pluma, músculo, seda, cuerno y otras proteínas, amén de detallar las posiciones de los átomos en los dos modelos de hélice. Pronto

se dejó de lado la segunda versión; pero la original resistió todos los ensayos a que fue sometida e inmediatamente *se* la consideró la descripción de la verdadera estructura de la a-queratina.[41] Sirviéndose de la nomenclatura de Astbury, Pauling denominó a su modelo hélice alfa.

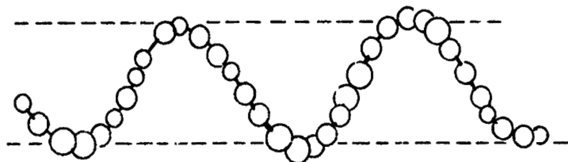


Figura 6.9 Al arrollarse una cadena polipeptídica en una hélice, la hélice alfa, los enlaces de hidrógeno (líneas a trazos) ayudan a mantener la estructura.

También el modelo resultó un éxito; en efecto, durante muchos años constituyó un logro sin igual, puesto que tardó bastante en determinarse la estructura de cualquier otra proteína con un grado de certidumbre comparable. La razón del éxito de Pauling, sin embargo, resulta tan importante para la historia de la doble hélice como su propio triunfo; se trata del enfoque con que Pauling abordó el problema, que habría de propiciar, al cabo de dos años, un nuevo descubrimiento, más importante aún. No cabe duda de que el haber hallado una hélice animó a muchos a reflexionar sobre las hélices más de lo que venían haciéndolo; al menos algunos de los que así lo hicieron aprendieron también que una de las maneras de determinar la estructura de biomoléculas de gran tamaño es partir de sus componentes elementales, para ensayar y descu-

---

[41] En cuanto recibió una copia de la publicación de Pauling y Corey, Bragg se la mostró a Alexander (luego Lord) Todd, catedrático de química orgánica de Cambridge, quien le comentó que «si en estos últimos diez años me lo hubiera preguntado alguna vez. o se lo hubiera preguntado a cualquiera de mi laboratorio, le hubiéramos podido informar de que el enlace peptídico era plano». (Judson, página 89). Max Perutz, miembro del equipo de Bragg en el Cavendish, advirtió de inmediato que del modelo de la hélice a se desprendía que, disponiendo la película fotográfica en un ángulo distinto respecto de la fibra y el haz de rayos X que el que solía emplear Astbury, debería registrarse cierta mancha de gran intensidad; efectuó una exposición en el lugar adecuado y así ocurrió. Por segunda vez. Pauling se había adelantado a Bragg.

brir luego cómo disponer esos sillares de acuerdo con las leyes químicas que conocemos, dando especial énfasis a la posible formación de enlaces de hidrógeno que pudieran estabilizar la estructura global. En vez de desgranar la estructura para comprobar cómo encajan sus elementos, se parte de las porciones adecuadas y se intenta obtener una copia de la estructura. Como destacó el propio Pauling, la estructura de la hélice alfa no se determinó «por deducción directa a partir de observaciones experimentales de las proteínas, sino a partir de consideraciones teóricas fundamentadas en el estudio de substancias más sencillas».[42]

HÉLICES SIMPLES Y HÉLICES TRIPLES

Desde 1951, gran número de investigaciones han confirmado la naturaleza de la hélice que suele aparecer en las proteínas fibrosas. De hecho, la hélice rara vez abarca la totalidad de la cadena proteica. La forma global de muchas proteínas suele estar alterada por pliegues y entrecruzamientos; puede que en una misma cadena polipeptídica predomine la hélice alfa en muchos segmentos, que otros sean rectos y que otras porciones se mantengan unidas por diversos enlaces entrecruzados. En gran medida, sin embargo, tal riqueza de información bioquímica cae fuera del ámbito de nuestro relato sobre la doble hélice. Empero, sin duda valdrá la pena un breve inciso para examinar algunas de las formas por las que el establecimiento de enlaces simples entre hélices alfa logra explicar ciertas estructuras de nuestro cuerpo, y del de otros animales, así como por qué la queratina puede formar substancias de tan escaso parecido superficial como el cabello y el caparazón de la tortuga.

La geometría de la hélice alfa se deriva de que la familia de proteínas que, en conjunto, componen las queratinas contiene aminoácidos que encajan nítidamente en esa estructura y suelen carecer de los aminoácidos que la distorsionarían. Por

---

[42] *Chemistry*, página 496.

añadidura, esas hélices poseen gran cantidad de residuos de cisterna, aquellos grupos capaces de formar puentes disulfuro entre polipéptidos. En las queratinas duras, como el caparazón de la tortuga o el cuerno, los arrollamientos helicoidales se disponen unos al lado de otros, unidos entre sí por muchos puentes disulfuro, como se muestra en la figura 6.10. Recuérdese que esos puentes eran verdaderos enlaces covalentes, mucho más fuertes que los de hidrógeno. Se obtiene así una hoja de moléculas de queratina, de gran cohesión. Añádanse más capas por encima y por debajo, y pronto se advertirá cómo levanta la naturaleza la estructura del caparazón de la tortuga o nuestras uñas. ¿Qué decir, sin embargo, del cabello?

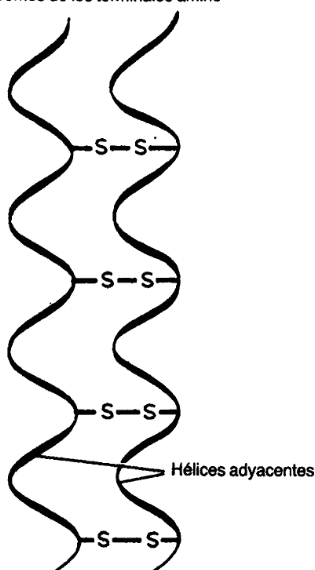


Figura 6.10 Las hélices alfa también pueden unirse a sus vecinas; lo hacen por medio de puentes disulfuro.

En las fibras del pelo, la fuerza de enlace entre hélices alfa procede también de puentes disulfuro, pero en este caso se arrollan grupos de tres hélices alfa, como las hebras de un cabo: se forma una triple hélice superenrollada. Los puentes disulfuro mantienen fuertemente apretados los tres miembros del superenrollamiento; las tres hélices siguen la misma di-

rección, en el sentido de que sus grupos aminos se encuentran en el mismo extremo del cabo. Cada pelo contiene centenares de microfibrillas, formadas a su vez por once de esos haces triples. De nuevo, sin tan siquiera entrar en detalles, se advierte de inmediato la relación que guardan las propiedades del cabello humano y las propiedades submicroscópicas de las moléculas de proteína.

En ese marco comprenderemos también algo del arte de la peluquería. Si se trata el cabello con algún compuesto químico que escinda los puentes disulfuro, se debilitarán los enlaces que sujetan los filamentos de los cabos triples. El pelo quedará suave y se manipulará con facilidad; por ejemplo, no costará rizarlo. Hechos los rizos, bastará lavar el cabello con otro compuesto químico que, en este caso, extraiga el hidrógeno de los residuos de cisteína y permita la formación de nuevos puentes disulfuro entre las hélices alfa que ahora queden adyacentes. Libérese entonces el cabello y se mantendrán los rizos gracias al establecimiento de esos nuevos puentes disulfuro. Así pues, la obra maestra de deducción química de Pauling y Corey explica, entre otras cosas, la «permanente». Este fenómeno depende de la naturaleza de los enlaces químicos que se forman entre los átomos de azufre y de hidrógeno; puesto que Pauling dio explicación al enlace químico en el marco de la física cuántica, la «permanente» es un fenómeno de física cuántica.

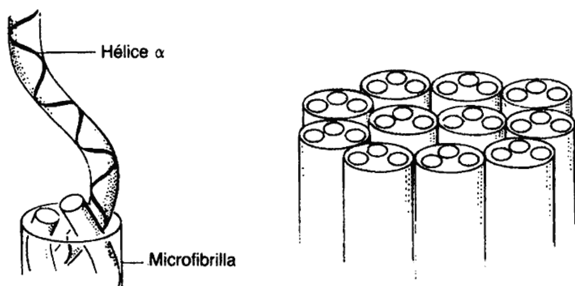


Figura 6.11 Las hélices alfa también pueden reunirse en forma de «cabos» de tres filamentos. Tales microfibrillas constituyen el componente principal del cabello humano: en un solo pelo se empaquetan gran número de microfibrillas.

¿Qué es lo que dota a la estructura de la β-queratina de un modelo característico de rayos X? Según se ha comprobado, no tiene nada de helicoidal. Las cadenas polipeptídicas no se enrollan en hélices, sino que forman un zigzag parecido al que se muestra en la página 160. Los enlaces de hidrógeno no se establecen aquí entre átomos de la misma cadena, sino, de un modo bastante parecido, entre los átomos equivalentes de cadenas adyacentes. Resulta de ello una estructura que guarda una semejanza superficial con la de la queratina dura, pero en la cual los enlaces entre cadenas no son puentes disulfuro, sino de hidrógeno. El conjunto es, por tanto, mucho más blando y flexible; de hecho, una de las fibras que presenta esa estructura de lámina plegada, como así se la denomina, es la seda. Disponiendo ya de esa información, los bioquímicos pueden dar razón de la mayoría de las estructuras de nuestro organismo, las proteínas fibrosas, que constituyen la porción mayor de su materia.

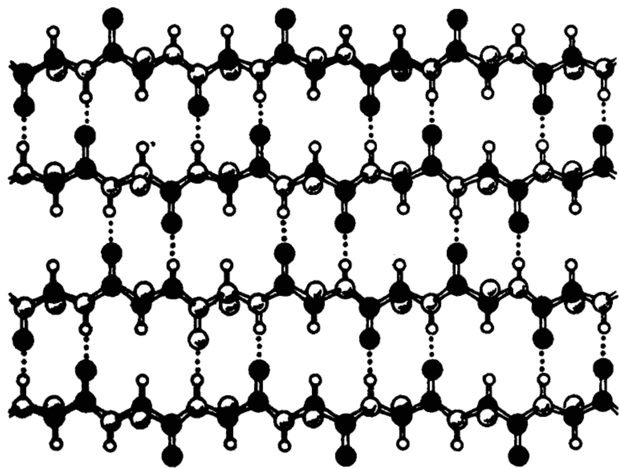


Figura 6.12 Otra estructura formada por polipéptidos. En lugar de arrollarse en hélices, en la lámina beta las cadenas de aminoácidos se disponen, en zigzag, una junto a otra, unidas por enlaces de hidrógeno. Se obtiene así un filamento blando, como el de la seda, por ejemplo.

El colágeno, por ejemplo, es la proteína que más abunda en nuestro cuerpo; literalmente, es lo que mantiene nuestra integridad: forma parte importante de la piel, tendones, cartílago y huesos. Y el colágeno, como el pelo, lo forman cadenas helicoidales de tres filamentos, distintas de las hélices alfa triples del cabello, pero que guardan con ellas un parecido familiar. Las triples hélices mantienen nuestra integridad; las proteínas aportan el andamiaje del cuerpo entero. ¿Dónde se encuentran, sin embargo, los planos de esa estructura, y dónde los ingenieros que los desarrollan? Abordemos primero la segunda parte de la cuestión; los ingenieros constructores responsables de la edificación del cuerpo y del mantenimiento de su forma se identifican con otra familia de proteínas, las globulares, y, en particular, con las substancias denominadas enzimas.

ENZIMAS

Las primeras imágenes de difracción de rayos X de proteínas fibrosas y de la celulosa datan de 1918; a finales de la década de 1920 obtuvo Astbury los registros en que se insinuaba cierta tentadora regularidad en la estructura, que se difundieron ampliamente en los años 30. En 1934 se analizaron por primera vez con ese método cristales de proteínas globulares, pero los biólogos moleculares tardaron dos décadas en empezar a identificar estructuras que explicaran los modelos de difracción de las proteínas globulares más sencillas. Sólo abordaré de manera superficial esa cuestión, que resulta de la mayor importancia para comprender cómo opera nuestro organismo. De hecho, la bioquímica constituye, en gran medida, el estudio de las enzimas, y éstas son proteínas globulares.

Son enzimas las moléculas que, en nuestros organismos, favorecen o inhiben las reacciones químicas entre otras moléculas. En la terminología especializada se diría que actúan de catalizadores: alteran la velocidad a la que proceden las reacciones químicas, sin verse ellas mismas alteradas por la reac-

ción. El mejor modo de entender cómo proceden es imaginarse una gran molécula, más o menos esférica, (una proteína globular) en cuya superficie se aprecia una cavidad, configurada de tal manera que se ajustan en ella otras dos moléculas, específicas y mucho menores. Al asentarse las dos moléculas en la cavidad tan adecuadamente proporcionada por la enzima, quedan alineadas de tal modo que de inmediato se establecen enlaces entre ellas. No existen ya dos moléculas, sino una sola; la enzima puede ya liberarla y proseguir sus tareas bioquímicas por el interior celular, tomando de nuevo dos pequeñas moléculas (exactamente iguales a las dos anteriores) del acervo de compuestos químicos que la rodean y repitiendo la operación cuanto sea necesario. Por un procedimiento semejante, algunas enzimas escinden otras moléculas.

Lo expuesto constituye una simplificación exagerada, pero bastará para lo que aquí nos interesa. Imaginemos que las enzimas, todas ellas proteínas globulares, son robots diseñados para un solo propósito, cada uno encargado de una tarea concreta. Una enzima unirá un par de moléculas, quizás un enlace de alguna cadena polipeptídica, o las moléculas que intervienen en el aporte de energía a los músculos. Otra se dedicará por entero a escindir algún enlace concreto que une un par de moléculas orgánicas. En muchos sentidos guardan parecido con las herramientas idiotas de las cadenas de producción industriales. Cómo logran desempeñar su tarea, ya se dijo antes, es algo que ha llenado libros de texto enteros y programas completos de asignaturas universitarias. Aceptemos aquí que lo logran y que su actuación depende en gran medida de su estructura. La cuestión que interesa al tema de la doble hélice es cómo se las sintetiza y qué determina la estructura característica de cada proteína globular.

CRISTALOGRAFÍA DE PROTEÍNAS

J. D. Bernal y Dorothy Crowfoot obtuvieron, en Cambridge, las primeras fotografías por difracción de rayos X de cristales de proteína (que no deben confundirse con los de fibras).

Los intentos anteriores fracasaron, según se supo, porque los cristales se secaron antes de efectuarse el examen; Bernal y Crowfoot demostraron que sólo podía obtenerse patrones de difracción de proteínas adecuados si los cristales se mantenían húmedos. En su colaboración al volumen que conmemoraba el 65 aniversario de Pauling,[43] Dorothy Crowfoot Hodgkin (así se llamaba entonces) y Dennis Riley recuerdan aquellos primeros tiempos. John Philpott, cristalógrafo que a mediados de la década de 1930 trabajaba en Uppsala, había preparado cristales de la proteína pepsina fomentando su crecimiento a partir de una solución rica en la proteína; ésa es la técnica convencional de obtención de cristales, a partir de una solución concentrada. Philpott dejó los cristales en la nevera y se fue de vacaciones, a esquiar; a la vuelta le sorprendió lo mucho que habían crecido. Con orgullo mostró esos ejemplares, que alcanzaban los dos milímetros de longitud, a un visitante, Glen Millikan, que al verlos exclamó: «Conozco en Cambridge a un hombre que daría sus ojos por esos cristales». Philpott le dio unos cuantos, metidos aún en el tubo donde se habían desarrollado, bañados en la solución; y así viajaron, en el bolsillo del abrigo de Millikan, hasta el laboratorio de Bernal en Cambridge. Gracias a ese medio de transporte, Bernal logró el hallazgo decisivo de que el patrón de difracción de rayos X sólo se formaba si se analizaban cristales *húmedos*. Presentan estos, una estructura ordenada, que al secarse se derrumba cual castillo de naipes. Las primeras fotografías de difracción de rayos X de monocristales de pepsina se obtuvieron en 1934.

Bernal advirtió de inmediato el potencial del método, siempre que pudiera interpretarse esas fotografías en términos de estructura. Sin embargo, el problema al que se enfrentaba

---

[43] *Structural Chemistry and Molecular Biology*, dirigido por Alexander Rich y Norman Davidson, W. H. Freeman, San Francisco. 1968. Por cierto, en ese mismo volumen, el propio J. D. Bernal califica los trabajos de Pauling sobre la hélice alfa como «su mayor triunfo» (página 270). Gran elogio, sin duda, considerando que a Pauling se le otorgaron dos premios Nobel por sus *otras* contribuciones.

era mucho más difícil que el planteado por la estructura de las proteínas fibrosas, a cuya solución, por cierto, se tardaría aún 17 años en llegar. Algo de análisis nos aclarará el porqué. La larga cadena polipeptídica que, por medio de abreviaturas químicas, podemos representar sobre el papel, constituye lo que se conoce por estructura primaria de la proteína, la secuencia que guardan los aminoácidos a lo largo de la cadena. La hélice alfa, la obra de Pauling, representa la estructura secundaria, el tipo de enrollamiento que adopta la cadena. Pero la estructura de las proteínas globulares depende de cómo se disponga la propia *hélice* en el espacio tridimensional; es, siguiendo con la misma nomenclatura, la estructura terciaria, que sólo podría resolverse cuando se hubiera interpretado la estructura secundaria, la helicoidal. No por ello dejaron los cristalógrafos de acumular información a lo largo de las décadas de 1930 y 1940.

Omitiendo con bastante ligereza muchos trabajos efectuados por gran número de científicos puede fijarse el hito siguiente en la llegada a Cambridge, en 1936, del austríaco Max Perutz. Tras adquirir los conocimientos fundamentales sobre cristalografía, Perutz obtuvo en 1937 varios cristales de hemoglobina y dio comienzo a la obra por la cual habrían de otorgarle el premio Nobel. ¿Por qué la hemoglobina? ¿Y por qué no?: «en aquellos tiempos el gran problema por resolver era la estructura de *las proteínas.* No importaba demasiado cuál se eligiera, al menos eso parecía. Lo único que interesaba era estudiar la estructura de alguna proteína.»[44] En 1938 Bernal se trasladó a Londres, mientras que Lawrence Bragg fue a Cambridge a suceder a Rutherford al frente del Laboratorio Cavendish. Perutz seguía en Cambridge y pronto contagió a Bragg, el cristalógrafo, su entusiasmo por las proteínas. Al poco logró Bragg una plaza de investigación para Perutz, proporcionándole seguridad suficiente para que trasladara a sus padres a Inglaterra; por añadidura, recabó fondos para la compra de un nuevo tubo de rayos X. En 1940, el ataque a la

---

[44] Judson, óp. cit.

estructura de la hemoglobina se hallaba en pleno impulso. Pero los avances eran lentos.

Saltando de nuevo, el siguiente avance de importancia se registró en 1946, al unirse al equipo John Kendrew. De formación químico-física, Kendrew, como tantos otros, había visto interrumpida su camera por el servicio en la guerra, durante el cual conoció a Bernal, a la sazón consejero científico de Lord Mountbatten, comandante en jefe de las fuerzas aliadas en el sudeste asiático. Interesado por las posibilidades de investigación en biología molecular, al acabar la guerra Kendrew volvió a Cambridge en busca de un lugar donde desarrollar su doctorado. Perutz se las arregló para que entrara de alumno de investigación, bajo la supervisión formal de Bragg, y lo puso a trabajar en el problema de la hemoglobina. En 1947, Bragg logró el apoyo del Consejo británico de Investigaciones Médicas, que pasó a considerar a Perutz y Kendrew un equipo dedicado al estudio de la hemoglobina mediante rayos X.[45] Pero Kendrew quería estudiar una proteína por cuenta propia, y cada vez resultaba más evidente que, incluso entonces, la hemoglobina era una estructura demasiado grande y compleja para desentrañarla con facilidad. Kendrew eligió la mioglobina, una proteína pequeña, muy parecida a la hemoglobina en bastantes aspectos.

MIOGLOBINA Y HEMOGLOBINA

Tanto la mioglobina como la hemoglobina contienen átomos de hierro, encerrados en un grupo químico denominado hemo (véase la figura 6.1). La hemoglobina posee cuatro grupos de ese tipo, todos los cuales participan en la captación y liberación de oxígeno, lo que la capacita especialmente para aportar a todo el organismo el oxígeno tomado en los pulmones. La mioglobina sólo presenta un grupo hemo por molécu-

---

[45] Se constituía así el hoy mundialmente famoso Laboratorio de Biología Molecular del Consejo de Investigaciones Médicas, nombrándose a Perutz director y, a Kendrew, subdirector.

la, y no contiene más que un átomo de hierro. Pesa cuatro veces menos que la hemoglobina. Ésta transporta el oxígeno por la sangre, mientras que la mioglobina es una proteína muscular, cuya tarea consiste en retener el oxígeno aportado por la hemoglobina hasta que lo requiere el músculo. El grupo hemo de la hemoglobina es lo que confiere el color rojo a la sangre; por su parte, la mioglobina tiñe de rojo los músculos.

Resumiendo en pocas palabras lo que en realidad fue un largo proceso, el análisis de la mioglobina triunfó allí donde había fracasado el de la hemoglobina, y proporcionó la llave que abriría el secreto de la estructura de la hemoglobina misma. Derivó ese avance de una técnica desarrollada por Perutz y Kendrew, cuyas raíces descendían hasta los trabajos pioneros de Bragg con cristales de sal. La idea es sustituir algunos de los átomos, o iones, del cristal por otros más pesados, que afecten de manera distinta a los rayos X. En el ejemplo de la sal, Bragg comparó los patrones de difracción del cloruro sódico con los del cloruro potásico; las diferencias le informaron de la localización de los iones de sodio y de potasio en ambos cristales, mientras que las similitudes, lógicamente, podían relacionarse con los iones cloruro, que en ambos casos eran iguales. A mediados de la década de 1950, inmerso en los concienzudos trabajos sobre la hemoglobina y la mioglobina, el equipo tuvo noticia de la posibilidad de incluir un átomo de mercurio a la cadena, valiéndose de su gran afinidad por los átomos de azufre localizados en los extremos de las moléculas (o cadenas laterales) de cisteína. Derivaba ese método de los trabajos de Austen Riggs, que estudiaba, en Harvard, las propiedades químicas de la hemoglobina. Perutz y Kendrew advirtieron que, al añadir a la cadena de hemoglobina o mioglobina un átomo de mercurio, que contiene 80 electrones, dispondrían de una nueva herramienta con la cual enfrentarse a las fotografías de difracción de rayos X. Los átomos pesados alteran el patrón de difracción según la estructura del cristal. Determinaron primero, a partir de las imágenes, las posiciones de los átomos pesados, comparando luego los patrones obtenidos con y sin átomos pesados, y así

lograron, por fin, elaborar algo parecido a un mapa de contorno de la distribución de electrones en el cristal.

El primer paso se dio en 1953. En 1954, a raíz de un comentario casual de Dorothy Hodgkin, el equipo del Consejo de Investigaciones Médicas amplió sus trabajos con el hallazgo (extremadamente laborioso) de la manera de unir otros átomos pesados a las moléculas; les ofreció ello un nuevo ángulo de los patrones de difracción que, en última instancia, habría de conducir a la reconstrucción tridimensional completa. Kendrew había centrado por entonces su proyecto personal en la mioglobina de músculo de ballena, pues de ese material se obtenían excelentes cristales, adecuados a sus necesidades. En 1955 el equipo había logrado incluir átomos pesados en cinco puntos distintos de la molécula de mioglobina; en 1957 determinaron su estructura, que apareció publicada, en 1958, bajo la firma de Kendrew y cinco colaboradores; fue la primera proteína cuya estructura se determinaba por completo. La caza había sido larga, pero mereció la pena. Le siguió, en 1959, la estructura de la hemoglobina y, en 1962, el premio Nobel para Kendrew y Perutz. La gran sorpresa, sin embargo, saltó al comprobarse la detallada similitud que guardaban la mioglobina de ballena y la hemoglobina con la que trabajaban, que procedía de sangre de caballo.

UNA BASE COMUN

El propio Perutz resume esos hallazgos en su obra *Proteins and Nucleic Acids*; la versión de Kendrew, algo menos técnica, apareció titulada *The Thread of Life.* Entre ambas ofrecen el mejor resumen de la determinación de la estructura de esas importantes proteínas que pueda desearse. El patrón de rayos X de un cristal de mioglobina presenta alrededor de 50.000 puntos; dará idea ello de la complejidad de la molécula y de la dificultad que ofreció la determinación de su estructura. La mioglobina, sin embargo, es una proteína relativamente pequeña; «sólo» posee unos 2.500 átomos, dispuestos en una sola cadena polipeptídica de 153 residuos de aminoá-

cidos. Forman la cadena siete segmentos rectos, todos ellos hélices alfa, limitados por pliegues. Las hélices abarcan en conjunto 110 aminoácidos; las esquinas, regiones irregulares, los otros 43, algo menos de un tercio de la cadena. Los repliegues conforman una pequeña cavidad, una especie de bolsillo en el que anida el grupo hemo, como se acomoda una canica en la palma de la mano.

El tamaño de la hemoglobina es casi cuatro veces superior. Consta de cuatro cadenas polipeptídicas, dispuestas por parejas (dos cadenas idénticas, denominadas alfa, y otras dos beta, también idénticas); las cuatro son muy parecidas a la de la mioglobina. Tanto las alfa como las beta poseen segmentos rectos de hélices alfa que abarcan más del 70 por ciento de su longitud; los repliegues de ambas guardan gran similitud con los de la cadena de mioglobina y todas ellas contienen aminoácidos muy similares, dispuestos casi de igual forma. Las cuatro cadenas de la hemoglobina se entrelazan, probablemente por acción de fuerzas electrostáticas, en una bola vagamente esférica (como si entrelazáramos los dedos de las manos); quedan en su superficie cuatro huecos para los grupos hemo. En términos aproximados, las esferas de influencia (el radio de Van der Waals) de los átomos situados a lo largo de la proteína son esféricas. Se solapan todas con sus vecinas, sin dejar huecos entre las nubes electrónicas. La cadena de proteína viene a ser, por tanto, como un rosario de cuentas. La estructura global de un grupo de cadenas proteicas plegadas, como el de la molécula de hemoglobina, está repleta de protuberancias; las nubes electrónicas se encuentran estrechamente empaquetadas. Sólo aparecen huecos en los sitios de actividad, previstos para que las moléculas desempeñen sus funciones biológicas; puestos a comparar la apariencia del conjunto, se diría que semeja una bola de freza de rana, o un racimo de uvas. Pero las uvas no surgen aquí de un tallo central, si no que se disponen en largas cadenas plegadas sobre sí mismas y sobre las demás. Las determinaciones estructurales constituyeron un triunfo por derecho propio, aun cuando no guarde el tema relación directa con el de la doble hélice. Pero la constatación de las similitudes que se advierten entre pro-

teínas que desempeñan la misma función en especies distintas, o funciones parecidas en un mismo organismo, sí resulta de la mayor importancia en el tema principal que nos ocupa.

No se trata ya de que la hemoglobina de caballo se parezca a la mioglobina de caballo, o que la mioglobina de caballo se parezca a la de ballena, sino que la hemoglobina de *caballo* se parece a la mioglobina de *ballena.* Ulteriores investigaciones, desarrolladas a partir de 1960, han permitido identificar en detalle las estructuras de otras muchas moléculas biológicas, y siempre se ha repetido esa circunstancia. Según parece, la evolución es muy conservadora. Una vez obtenida por evolución una molécula capaz de desempeñar cierta tarea, puede que la selección natural la mejore, pero nunca la sustituye por otra molécula absolutamente distinta.

Así pues, el proceso viene a ser el siguiente. Hace tiempo, en los albores de la historia de la vida sobre la Tierra, surgió una molécula capaz de unirse a un grupo hemo y, por ello, de transportar y almacenar oxígeno. Ese prototipo de transportador de oxígeno debía constar de una sola cadena polipeptídica que, en el transcurso de gran número de generaciones de evolución y selección, fue ganando en complejidad y eficacia, hasta constituir la molécula de mioglobina, de forma primorosamente plegada y diseñada a la perfección para alojar el grupo hemo. Muchas especies han aparecido en la Tierra desde entonces, pero todas llevamos en nuestro organismo los descendientes de aquellas cadenas polipeptídicas transportadoras de oxígeno originales. Cada vez que se separaba una especie, creando una nueva rama del árbol evolutivo y siguiendo a partir de entonces su propia trayectoria, aumentaban las posibilidades de que aparecieran diferencias de pequeña entidad en las proto-mioglobinas. Pero en las proteínas que poseemos se advierte con claridad el parentesco familiar, el origen a partir de un ancestro común.

La investigación de la hemoglobina corrobora esa visión, y profundiza en su desarrollo. No apareció de forma independiente una molécula capaz de transportar más oxígeno que el filamento único de mioglobina, sino claramente por combinación de las proto-mioglobinas originales. Quizá el proceso

comprendiera dos etapas; primero surgiría una molécula doble del tipo de la mioglobina, que se combinaría luego con otra, doble también, dando lugar a una proto-hemoglobina. Encajaría ello con el hallazgo de que la molécula de hemoglobina contiene cuatro cadenas, de dos variedades distintas. No importan aquí los detalles tanto como el descubrimiento de que todas esas moléculas de transporte de oxígeno, de animales de semejanza superficial tan dispar como el caballo y la ballena, pertenecen claramente a una misma familia, descienden todas del mismo transportador de oxígeno original, de la misma arcilla primordial. Es más (aun adelantándonos aquí al relato que se aborda en detalle en el capítulo 10), el grado de diferencia entre la hemoglobina de un caballo y la de una ballena constituye, así se ha comprobado, un indicio muy preciso del número exacto de millones de años transcurridos desde que se separaron las líneas de descendencia del caballo y la ballena de algún ancestro común, del cual heredaron la mioglobina y la hemoglobina. Todos ello depende de un aspecto de la determinación de la estructura proteica que he dejado para el final: el análisis químico que revela el orden exacto en que se encuentran los residuos de aminoácido a lo largo de la cadena.

LECTURA DEL MENSAJE

Hasta 1942 se carecía de perspectivas de determinar los aminoácidos que pudieran encontrarse en la más sencilla de las moléculas proteicas, ni se disponía de forma alguna de averiguar el orden en que se sucedían los aminoácidos (en puridad, los residuos de aminoácidos) a lo largo de la cadena. Ésa es, por supuesto, una de las razones por las cuales se pronunciaron los investigadores de los años 30 en favor de las técnicas de cristalografía de rayos X. Se alteró la situación, sin embargo, al refinar los ingleses Archer Martin y Richard Synge la técnica conocida por cromatografía, una de las herramientas habituales del arsenal de los químicos.

La cromatografía se fundamenta en las propiedades de diversas moléculas, en especial en la facilidad (o dificultad) con la cual abandonan una solución y se unen a otras moléculas. Existen diversas técnicas cromatográficas, pero la línea desarrollada por Martin y Synge es la que más importa en el relato del descubrimiento de la doble hélice, y en ella nos centraremos. Procede el enfoque de la más sencilla de las cromatografías en papel, fenómeno conocido por cualquier escolar que alguna vez haya metido un trozo de papel secante en un tintero y, después de sacarlo, haya observado el ascenso de la tinta por el papel. La tinta es una mezcla de colorantes disueltos en agua; por capilaridad, el agua sube por el papel y arrastra consigo las moléculas de colorante, de diversos tamaños y formas; unas se mantienen en solución mejor que otras, que tienden a adherirse al papel secante y quedarse rezagadas. Así, a medida que sube la tinta por el papel, los colorantes ascienden con distinta velocidad, separándose, secuencialmente, en bandas de colores.

Valiéndose de una técnica muy similar puede separarse de una solución una mezcla de aminoácidos, u otras biomoléculas complejas. Se mancha el extremo de una tira de papel de filtro con una gota de la solución; se sumerge el papel en un disolvente, que asciende, supera la mancha y arrastra los aminoácidos a distintas velocidades; los que se adhieren peor avanzarán más rápido y recorrerán una distancia superior antes de que se seque el papel.[46] Al secarse éste, la mezcla original de aminoácidos se ha extendido en bandas, que aparecen una tras otra, pero que se solapan demasiado para que resulte eficaz un análisis detallado. El logro de Martin y Synge fue idear un método que separara las bandas hasta formar manchas, cada una de ellas correspondiente a un solo compuesto, un aminoácido en el caso del análisis de proteínas. El principio del ardid desarma por su sencillez; su prácti-

---

[46] No tienen por qué ser las moléculas de menor tamaño las que muestren peor adherencia. Lo que importa es el tipo y número de grupos situados en el exterior de la molécula, y si éstos se «agarran» con facilidad o no al material por el cual avanzan los aminoácidos.

ca, no obstante, exige cuidado y pericia para que resulte de aplicación provechosa. Tras efectuar una separación cromatográfica convencional, gírese el papel en ángulo recto y sumérjase el extremo inferior en otra preparación de disolvente, que puede ser distinto del que se empleó la primera vez. De nuevo ascenderá el disolvente por el papel, esparciendo las gotas de aminoácidos, ahora en perpendicular a la separación anterior, y desvelando muchos más detalles a medida que se subdividen las grandes manchas. No queda ya más que identificar las manchas valiéndose de técnicas químicas convencionales (cuesta menos decirlo que hacerlo, pero no resulta imposible) para saber qué compuestos químicos se hallaban en la gota de solución con la que se manchó el papel.

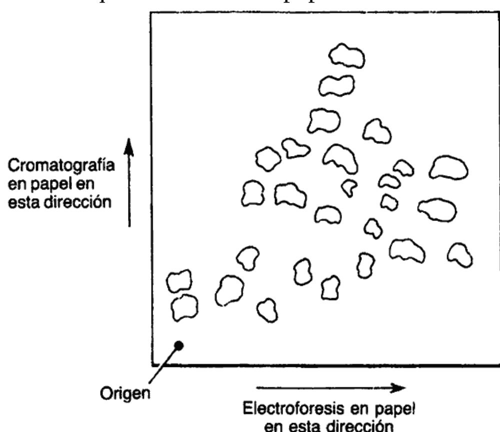


Figura 6.13 Según se explica en el texto, cuando se degrada en sus aminoácidos constituyentes una biomolécula, por ejemplo la hemoglobina humana, sus componentes pueden separarse por medio de una combinación de cromatografía y electroforesis. Cada una de las manchas la forman moléculas de un mismo aminoácido; identificando todos los componentes, los bioquímicos empiezan a resolver la estructura de la molécula que forman los aminoácidos.

En una variación sobre ese mismo tema, los extremos del papel se conectan a un par de electrodos, positivo uno y negativo el otro. Los componentes de la solución que posean carga positiva avanzarán hacia el electrodo negativo, mientras que los de carga negativa lo harán hacia el electrodo positivo; los

que sean eléctricamente neutros no se moverán. Combínese esta técnica, la denominada electroforesis, con la cromatografía ordinaria practicada en perpendicular a la separación eléctrica, y de nuevo se provocará una separación bidimensional en la que todos los aminoácidos constituyentes formarán manchas distintas sobre el papel. En principio, por tanto, ya puede leerse el mensaje redactado en aminoácidos que portan las moléculas de una proteína determinada. En 1952, Martin y Synge recibieron el premio Nobel de química «por su descubrimiento de la cromatografía de partición». La técnica se había aplicado ya con gran éxito en la determinación de la estructura de una proteína concreta, la insulina.

INSULINA

Cuando Martin y Synge desarrollaron esa técnica, Frederick Sanger era un joven investigador de Cambridge. Se doctoró en 1943, por sus estudios sobre el aminoácido lisina; al igual que otros muchos químicos de su generación, decidió abordar el problema de la estructura de las proteínas. Eligió al efecto la insulina, hormona que controla la utilización del azúcar por parte del organismo. Varias fueron las razones que le llevaron a ello. Primero, se disponía ya de la molécula; segundo, era relativamente pequeña; tercero, los químicos conocían bastante bien su composición (el número de átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno, etcétera, de cada molécula) y, por supuesto, también contó la inmediata importancia práctica de la insulina en el control de la diabetes.

Sanger empleó insulina de buey, molécula que posee 777 átomos. 254 de carbono, 377 de hidrógeno, 65 de nitrógeno, 75 de oxígeno y 6 de azufre. Debía abordar el problema partiendo de la molécula entera, por lo que se imponía escindirla en fragmentos susceptibles de análisis; conocidas las porciones componentes de la molécula, Sanger y sus colegas podrían resolver cómo se empalmaban las sucesivas piezas del rompecabezas, los aminoácidos.

Uno de sus hallazgos fundamentales fue el descubrimiento de un método para marcar los extremos de las cadenas polipeptídicas de cualquier molécula de proteína. El dinitrofluorbenceno presenta al efecto dos propiedades muy valiosas. En primer lugar, se une fuertemente al grupo amino terminal de los aminoácidos. Por añadidura, confiere al aminoácido al que se haya enlazado un intenso color amarillo. Puesto que los residuos de aminoácidos de las cadenas polipeptídicas están unidos entre sí por medio de enlaces peptídicos, las cadenas proteicas sólo poseen un grupo amino intacto, en un extremo de la cadena. Al combinarse el dinitrofluorbenceno con el polipéptido, sólo se une a uno de los extremos. Cuando, por hidrólisis, se escinde el polipéptido en sus aminoácidos componentes, únicamente uno de ellos portará el marcador amarillo. Aplicada a una molécula de proteína, que quizá contenga más de una cadena, esa técnica de mareaje y escisión produce un caldo de aminoácidos, de los cuales sólo los que se encontraran en el extremo de alguna cadena se habrán teñido de amarillo.

Se dispersan entonces los aminoácidos, por cromatografía de separación, hasta formar manchas aisladas en un papel de filtro; el número de manchas amarillas informará del número de cadenas con las que habrá que trabajar.[47] Es más, el análisis de las manchas amarillas revela qué aminoácidos se encuentran en el extremo de cada cadena.

Las cosas se complican ahora algo más. Valiéndose de la cromatografía, Sanger y sus colegas determinaron exactamente los aminoácidos que componían las cadenas de la insulina, y descubrieron que las moléculas constaban de dos cadenas.

---

[47] Por supuesto, cualquier gotita de solución contiene en realidad centenares de miles de moléculas de la proteína. Empero, todos los aminoácidos teñidos que procedan de los extremos de una misma cadena polipeptídica serán idénticos, por lo que avanzarán juntos por el papel de filtro y constituirán una sola mancha de cientos de miles de moléculas del mismo aminoácido. Puesto que todas las moléculas de la misma proteína son iguales entre sí, y constan de idénticos grupos de cadenas, la técnica actúa como si se tratara de una sola molécula. De hecho, funciona *sólo* porque todas las moléculas de una misma proteína son iguales.

Tras romper los enlaces disulfuro que las unían, separaron las cadenas por medio de técnicas que se aprovechan de sus diferencias de tamaño y peso molecular. Para determinar el orden que siguen los aminoácidos a lo largo de las cadenas, el equipo debía escindirlas con mayor selectividad, empleando enzimas que sólo rompen los enlaces químicos establecidos entre ciertos aminoácidos, o provocando una hidrólisis parcial, en la que únicamente se deshacen los enlaces más débiles y se obtienen breves segmentos de la cadena, compuestos por varios aminoácidos. Una de las cadenas que debían analizar contenía 30 aminoácidos; la otra 21. Se trataba, con mucho, de los mayores polipéptidos analizados hasta la fecha; hoy se conocen en detalle comparable cadenas mucho más largas. Según demostró el tratamiento, una de las cadenas empezaba por el aminoácido glicina. Al degradar parcialmente la cadena, se obtuvieron fragmentos que se separaban por cromatografía; tras la separación, los fragmentos se descompusieron en sus aminoácidos constituyentes, que también se analizaron por métodos cromatográficos. Encontró así el equipo de Sanger que de los extremos marcados se obtenía a veces glicina e isoleucina, mientras que otras la degradación de la cadena daba un fragmento terminal de glicina, isoleucina y valina, y aún en otras el fragmento marcado contenía una mezcla de glicina, isoleucina, valina y ácido glutámico, o bien esa misma mezcla de cuatro aminoácidos más otra molécula de ácido glutámico. Cabía deducir de ello que el extremo de esa cadena polipeptídica empezaba por:

Gly.Ileu.Val.Glu.Glu....

De forma similar, los laboriosos análisis revelaron la estructura de otros pedazos de cadena del resto de la molécula. Tras un año de trabajo, el equipo obtuvo la estructura inequívoca de una cadena, una combinación única de aminoácidos que daba cuenta de todos los fragmentos encontrados al digerir la cadena en porciones. El análisis de la otra cadena, siguiendo el mismo procedimiento, llevó un año más de trabajo; en marzo de 1953, Sanger y sus colegas publicaron su detallado estudio de las dos cadenas de la insulina. Habría de

seguir trabajándose hasta aclarar exactamente cómo se unían las dos cadenas por medio de puentes disulfuro, pero hoy sabemos que la fórmula estructural de la molécula de insulina puede representarse según se muestra en la figura 6.14. En 1958, Sanger recibió el premio Nobel de química por esos trabajos; desde entonces, muchas han sido las proteínas «secuenciadas» por ese método.[48] La importancia decisiva de su trabajo en el estudio de la vida no radicó, sin embargo, en abrirles a los bioquímicos el camino de la interpretación de las enzimas, hormonas y el resto de moléculas biológicas.

La obra de Sanger estableció, más allá de cualquier sombra de duda, que las proteínas están formadas por cadenas polipeptídicas, y que todas las moléculas de una proteína concreta constan de cadenas idénticas, y que en ellas, los aminoácidos, iguales también, se disponen en el mismo orden. Las estructuras de las cadenas *no* responden a ninguna sencilla regla química, como que «la glicina se halla siempre junto a la valina», o a simples repeticiones, como, por ejemplo, «seis leucinas seguidas de cuatro valinas y dos cisternas y repítase el bloque hasta el final de la cadena». En realidad, se describe mejor considerando que responde a un mensaje codi-

---

[48] Uno de los caprichos más curiosos de la historia de los premios Nobel es la fecha en que se le otorgó a Sanger. Desarrolló él la técnica de análisis de proteínas en sus aminoácidos constituyentes, pero de inmediato hicieron uso del método otros químicos, incluido el americano Vincent du Vigneaud, quien se valió de la técnica de Sanger para determinar la estructura de dos proteínas mucho más sencillas, la oxitocina y la vasopresina, y se le adelantó obteniendo copias exactas de esos polipéptidos por adición de aminoácidos en el orden adecuado. A partir de los sillares de la vida, en sí carentes de vida, logró ensamblar biomoléculas que, en todos los sentidos, se comportaban exactamente como las que sintetiza el organismo. Tan espectacular resultó su logro, y las implicaciones que conllevaba respecto de nuestra interpretación de que los objetos vivos no son sino la suma de moléculas inanimadas reunidas en el orden pertinente, que a Du Vigneaud se le galardonó con el premio Nobel casi de inmediato, en 1955. Cabe imaginar que la luz se hizo sobre el comité Nobel un par de años más tarde, al advertir que, sin Sanger, Du Vigneaud nunca hubiera podido desarrollar sus trabajos, y que la determinación de la estructura de la insulina constituyó un problema mucho más arduo que el análisis de la oxitocina y la vasopresina. Al final, no sólo se hizo justicia, sino que se vivió para verla.

ficado. El premio Nobel Jacques Monod, dirigiéndose a Horace Judson, destacó la importancia decisiva de esos trabajos. «El descubrimiento de Sanger», afirmó,[49] «reveló una secuencia que carecía de reglas.» Sin embargo, contenía información y, «para explicar la presencia de esa información en la proteína se necesita imprescindiblemente un código». En otros términos, toda molécula de proteína contiene un mensaje codificado que asegura que cualquier proteína globular posea una forma específica, que la dota de manera sin igual para el desempeño de su papel de molécula biológica. Sanger proporcionó a los bioquímicos los medios para leer el mensaje. Pero no resolvió el código. ¿En qué parte de la célula se halla el plano esencial que le informa de cómo, y cuándo, elaborar cada tipo de proteína? ¿Y cómo logran los ingenieros celulares, las enzimas, traducir ese código a mensajes como la insulina, la hemoglobina y demás? La descripción completa de la segunda cadena de la insulina se publicó en marzo de 1953. Sólo dos meses después, Francis Crick y James Watson publicaron sus famosa descripción de la doble hélice de ADN, la molécula de la vida, señalando con ello el camino hacia la resolución de ambas cuestiones.

[49] *The Eighth Day of Creation*, página 213.

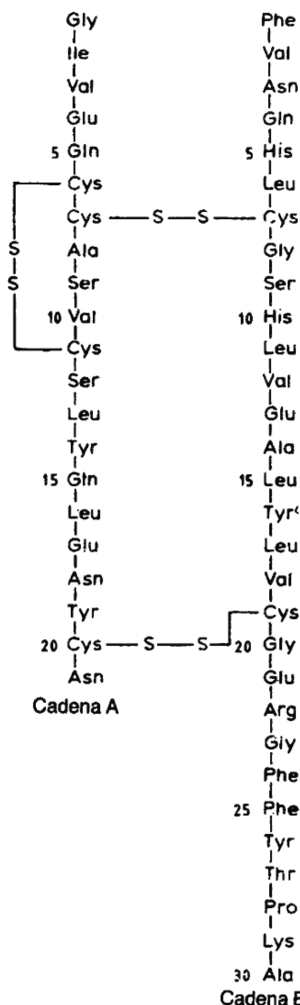


Figura 6.14 Insulina de buey, la primera proteína cuya estructura se resolvió totalmente. Consta de dos cadenas polipeptídicas, sujetas entre sí por puentes disulfuro. Por dilucidarla recibió Fred Sanger el premio Nobel.

VII. LA MOLÉCULA DE LA VIDA

Las cuatro categorías principales de substancias de importancia bioquímica son las grasas, los azúcares y almidones (polisacáridos ambos), las proteínas y los ácidos nucleicos. Fueron los ácidos nucleicos los últimos en identificarse, no valorándose en su justa medida hasta la década de 1950 la importancia que tienen para la vida. Sin embargo, hacía ya entonces casi un siglo que se conocían, desde los trabajos pioneros del bioquímico suizo Friedrich Miescher. El propio ADN se descubrió en la misma década, la de 1860, en que Gregor Mendel publicó los resultados de sus experimentos con guisantes.

Miescher nació en Basilea en 1844. Su padre era un médico eminente, catedrático de anatomía y fisiología en Basilea desde 1837 hasta 1844: decidió el joven Friedrich seguir los pasos del padre cuando éste se opuso al deseo inicial del muchacho de seguir la carrera eclesiástica. Por parte de madre también tenía Miescher antecedentes médicos. Su tío materno. Wilhelm His, fue pionero de la investigación embriológica y del estudio de los diversos tejidos corporales y ocupó, de 1857 a 1872, la misma cátedra de anatomía y fisiología en Basilea que el padre. Ejercía His una considerable influencia sobre su sobrino y, en gran parte debido a su consejo, al acabar su formación Miescher no se dedicó a la práctica médica, sino que se puso a investigar la química de la célula. El propio His había valorado, por sus investigaciones sobre el desarrollo de los tejidos, el papel fundamental que correspondía a la química celular, comentándole a Miescher que «los últimas cuestiones acerca del desarrollo de los tejidos sólo podrán resolverse sobre una base química».[50]

---

[50] Citado por Franklin Portugal y Jack Cohen, *A Century of DNA*, página 9

Miescher se trasladó entonces de Gottingen, donde había estudiado medicina, a Tübingen, para formarse en química orgánica y empezar sus investigaciones en el laboratorio de química fisiológica fundado en la universidad del lugar por Felix Hoppe-Seyler. Fue ese el primer laboratorio de todo el mundo dedicado a lo que hoy denominamos bioquímica: Miescher se incorporó a él en tiempos de gran revuelo Acababa de refutarse la teoría según la cual los organismos podían surgir de la materia inanimada por «generación espontánea», y durante la década de 1860 Rudolf Virchow propuso que las células vivas sólo podían descender de otras células vivas, en 1866, Ernst Flaeckel había sugerido que el núcleo celular quizá contuviera todos los «factores» necesarios para la transmisión de la información hereditaria. Se sabía ya que las proteínas constituían la materia estructural más importante del organismo y el propio Miescher, animado por Hoppe-Seyler, se fijó el propósito de identificar las proteínas contenidas en algunas de las células humanas más sencillas. Se trataba de los glóbulos blancos, presentes en gran cantidad en el pus, que Miescher obtenía con facilidad de una clínica quirúrgica cercana.

Miescher buscaba los constituyentes más fundamentales de la vida: nunca tendría conciencia de la verdadera magnitud de su logro. Por curiosa que nos parezca hoy su elección de material, en la década de 1860, antes de la difusión de los antisépticos, la práctica totalidad de las heridas post-operatorias supuraban, producían pus; extrayéndolo de los vendajes que le proporcionaba la clínica. Miescher obtenía células humanas que someter a estudio sin necesidad de requerir a nadie que le permitiera la ex- tracción de muestras de sangre o de carne, lo que le hubiera resultado bastante difícil. No acababan sus problemas, sin embargo, en la poco agradable naturaleza del material de trabajo. Debía hallar el modo de lavar, sin romperlas, las células purulentas de los vendajes, así como algún procedimiento químico para introducirse en las células y analizar su contenido. En el curso de esos experi-

mentos, Miescher advirtió que las células con las que trabajaba contenían una substancia sin parecido alguno con ninguna de las proteínas conocidas. Había encontrado algo nuevo.

Se creyó en un principio que el nuevo compuesto celular era otra proteína, pero pronto demostraron los ensayos químicos que su composición era distinta. La nueva substancia sólo aparecía al tratarse las células con una solución alcalina suave; al microscopio. Miescher observó que la solución alcalina hinchaba y hacía estallar el núcleo celular. Dedujo que la nueva substancia procedía del propio núcleo, no del protoplasma celular circundante, y desarrolló las técnicas que le permitieron separar el núcleo entero del resto de la célula; pudo así someter a prueba su hipótesis. En el verano de 1869 Miescher confirmó que la substancia procedía del núcleo y halló ese mismo material en células de pus, fermentos, riñón, hematíes y otros tejidos Dada su asociación con el núcleo celular, dio en llamar nucleína a la nueva substancia: de inmediato emprendió el análisis de su composición química, lo que le llevó al descubrimiento fundamental de que, además de carbono, hidrogeno, oxígeno y nitrógeno, los elementos obtenidos habitualmente en los análisis de otras moléculas biológicas, contenía también fósforo.

En el otoño de 1869. Miescher abandonó Tubingen para trabajar en Leipzig, sin embargo, antes de concluir el año presentó a Hoppe-Seyler el manuscrito donde anunciaba esos importantes descubrimientos, para su publicación en la revista del catedrático, denominada, con algo de inmodestia. *Hoppe-Seyler's Journal of Medical Chemistry.* Una serie de incidentes retrasó repetidamente la aparición del trabajo. En primer lugar. Hoppe-Seyler dudó del descubrimiento, y no quiso aceptar el trabajo de Miescher hasta realizar él mismo experimentos similares y demostrar de propia mano la existencia real del nuevo compuesto bioquímico, la nucleína. Seguidamente, el estallido de la guerra franco-prusiana, en julio de 1870. entorpeció las comunicaciones (Miescher había ya retornado a Basilea), interfiriendo la publicación de cualquier revista no considerada esencial en lo que a la sazón era el Imperio Alemán Por último, parece que Hoppe-Seyler le hizo

a Miescher la jugarreta de retrasar aún más la publicación del artículo original donde se anunciaba el descubrimiento de la nucleína hasta que en la misma edición del *Journal* pudieran aparecer simultáneamente otras dos colaboraciones de alumnos suyos, sobre trabajos ulteriores con la nueva substancia, y una del propio Hoppe-Seyler confirmando los hechos. ¡Quizá Miescher hubiera debido fijarse mejor en el título completo de la revista! Pese a todo, el artículo apareció, en 1871, y nadie ha puesto jamás en tela de juicio la prioridad de Miescher en lo que se refiere al descubrimiento de lo que hoy denominamos ácidos nucleicos.

¿QUÉ ES LA NUCLEÍNA?

A todo lo largo de los cien años siguientes, sin embargo, se plantearon importantes dudas, y enconados debates, acerca de la importancia de la nucleína, o ácido nucleico. La propia obra de Miescher, de nuevo en Basilea, se concentró en un prolongado y detallado estudio de los espermatozoos de salmón. Ese material resultó ideal para sus propósitos. En todos los espermatozoos el núcleo es extraordinariamente grande (sabemos hoy que la única finalidad de los espermatozoos es aportar a los óvulos el material genético) y, en los de salmón, constituye más del 90 por ciento de la masa celular. En su épico remonte aguas arriba, hasta los lugares de freza, el salmón no come, adelgazándose a medida que sus tejidos musculares se reabsorben. Sus reservas de espermatozoos, por el contrario, crecen hasta alcanzar las enormes cantidades necesarias para que la freza culmine con éxito; Miescher señaló que las proteínas estructurales del organismo debían convertirse en espermatozoos, precoz interpretación de que ciertas partes del organismo pueden degradarse y reconstruirse en formas distintas. Descubrió que la nucleína era una macromolécula que contenía diversos grupos ácidos (la expresión «ácido nucleico» la introdujo, en 1899, Richard Altmann, uno de los pupilos de Miescher) y que, en el núcleo, se encontraba asociada a otra substancia, que denominó prota-

mina; sabemos hoy que se trata de una proteína. En 1872. His se trasladó de Basilea a la Universidad de Leipzig. Contando con la fuerte recomendación de His y de Hoppe-Seyler, a Miescher se le nombró, en su lugar, catedrático de fisiología, dividiéndose la cátedra de anatomía y creándose una nueva. Así, ocupó la misma plaza que un día correspondiera a su padre y a su tío, y en ella permaneció hasta su prematuro fallecimiento por tuberculosis, en 1895, a la edad de 51 años. Su enfermedad fatal probablemente se agravara debido a las largas horas que permanecía en habitaciones refrigeradas, y ello porque los tejidos analizados eran inestables a temperaturas superiores.

El descubrimiento de Miescher de que cierta substancia química se encontraba asociada al núcleo animó la búsqueda de algún colorante específico que la tiñera de forma selectiva, lo que facilitaría su observación al microscopio. Proporcionó ello, al menos en parte, el ímpetu que llevaría a la identificación de los cromosomas como cuerpos celulares que se tiñen. Durante la década de 1870 aparecieron las primeras descripciones de los cromosomas y, en la de 1880, se observó y describió la mitosis. Por esa misma época, Oskar Hertwig, en Berlín, y el suizo Hermann Fol observaron por primera vez en detalle y al microscopio el proceso de la fecundación; describieron cómo penetraba el espermatozoo en el óvulo y que los núcleos de ambos se fundían, creándose uno nuevo. En 1881, Edward Zacharias demostró que, al menos en parte, los cromosomas contenían la nucleína de Miescher. Ya en 1884, el zoólogo Hertwig, antiguo alumno de Ernst Haeckel, escribía: «la nucleína no sólo es la substancia responsable de la fecundación, sino también de la transmisión de las características hereditarias».[51] Incide esa afirmación en el núcleo de la moderna interpretación del papel del ADN, y se efectuó sólo 14 años después de la publicación del artículo de Miescher. Sin embargo, a instancias de la práctica totalidad de los biólogos,

[51] Citado por Alfred Mirsky. «The Discovery of DNA», en *Scientific American*, volumen 218, página 78, junio de 1968.

durante las dos décadas siguientes la nucleína se relegó a un papel secundario, se consideró meramente el armazón que afianzaba a las moléculas de proteína, mucho más importantes. ¿Qué falló?

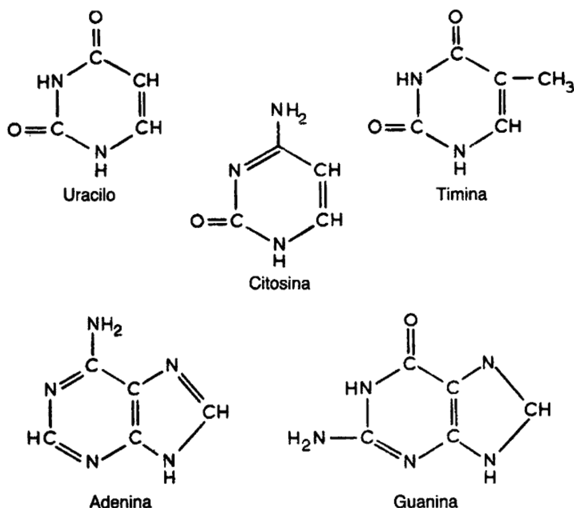


Figura 7.1 A las cadenas de azúcar y fosfato del ADN y del ARN se enlazan cinco bases distintas. El orden que guardan esas bases a lo largo de la cadena deletrea los caracteres del código genético. C, A y G se encuentran tanto en el ADN como en el ARN; T sólo se presenta en el ADN y, U, en el ARN.

No es que se dudara de la existencia real del ácido nucleico, ni de su presencia en el núcleo. De hecho, a principios del siglo XX los químicos habían identificado los componentes fundamentales de ese material nuclear. El sillar que habría de darle nombre al ácido es la ribosa, azúcar compuesto por cuatro átomos de carbono, dispuestos en anillo pentagonal junto a un átomo de oxígeno, y otro carbono unido al anillo en una cadena lateral. Se sabía desde 1900 que en la estructura de los ácidos nucleicos participaba un azúcar; cuál era en concreto ese azúcar constituyó materia de discusiones y fuente de confusión durante otras tres décadas, pero no por ello habremos de eludir aquí las pruebas. Los grupos de pentosa están unidos entre sí por medio de grupos fosfato, cada uno de

ellos formado por un átomo de fósforo rodeado de cuatro de oxígeno. Pese a que fueron muchas, y caprichosas, las estructuras sugeridas y luego rechazadas hasta que, tiempo después, se descubrió la correcta, sabemos hoy que el grupo fosfato establece un enlace entre el tercer carbono de un anillo de pentosa (numerado, por convención arbitraria, contando en rotación a partir del átomo de oxígeno) y el quinto carbono de la siguiente molécula de ribosa, el carbono de la cadena lateral. El tercer elemento de que constan las moléculas de ácido nucleico son las denominadas bases.

En los ácidos nucleicos sólo se encuentran cinco tipos de bases, todas ellas derivadas de la familiar estructura anular de carbonos, si bien, por supuesto, existen otras muchas bases químicas, de variadas estructuras. Las cinco se habían identificado a principios de siglo; se trata de la guanina, adenina, citosina, timina y uracilo, que suelen abreviarse por sus iniciales. G, A, C, T y U. En estudios posteriores se comprobó que a cada grupo de ribosa de la cadena que forman las ribosas unidas por grupos fosfato se enlaza una base; pero nos estamos adelantando al relato. Dos de las bases, guanina y adenina, guardan gran semejanza (véase la figura 7.1); ambas poseen una estructura de dos anillos y pertenecen a la familia de las purinas. Las restantes (timina, citosina y uracilo) poseen estructuras anulares en cierta forma más sencillas, también se parecen y pertenecen a la familia de las pirimidinas.

En la primera década del siglo XX. Phoebus Levene y sus colegas, del Instituto Rockefeller de Investigaciones Médicas, establecieron los cimientos de la moderna interpretación de la estructura del ADN. El propio Levene debió ser todo un personaje. Nació en Rusia en 1869 (el año en que Miescher descubrió la nucleína) y, pese a su condición de judío, se le permitió ingresar en la Academia Militar Imperial de Medicina de San Petersburgo; en 1891, ante el incremento de la persecución religiosa y habiendo alcanzado el empleo de capitán del ejército ruso, emigró a los Estados Unidos. Carecía de formación en química, pero, al igual que Miescher, le introdujo en la materia su interés por la investigación en medicina fundamental, llegando a. constituirse en uno de los químicos

más sobresalientes de su época. Por fin, en 1909, sus trabajos le llevaron a concluir que la ribosa era el azúcar contenido en el ácido nucleico de las células de levadura. Se creía entonces, y en años posteriores, que el azúcar del núcleo de las células animales era una hexosa, esto es, que poseía seis átomos de carbono, y que, por tanto, existía una diferencia fundamental entre los ácidos nucleicos vegetales y animales. En la década de 1920 logró determinarse que esa forma de ácido nucleico contenía un azúcar muy parecido a la ribosa, sólo que con un átomo de oxígeno menos: la desoxirribosa. Se tardó aún cierto tiempo en advertir que las dos formas de ácido nucleico se dan tanto en animales como en vegetales. Sin embargo, nadie otorgó a esos ácidos un papel tan importante como lo había hecho Hertwig en 1884.

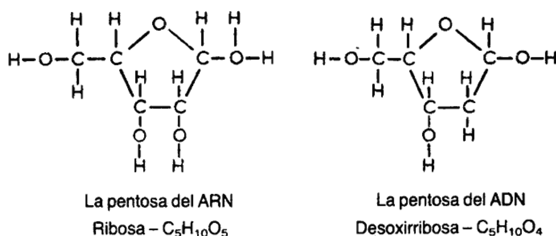


Figura 7.2 Dos azúcares casi idénticos constituyen el esqueleto de las dos moléculas fundamentales de la vida.

EL FALSO DOGMA

Las diferencias entre el ácido ribonucleico (ARN) y el desoxirribonucleico (ADN) no se acaban en que la pentosa contenga un átomo de oxígeno menos en uno de ellos, existe otra. Ambos poseen sólo cuatro de las cinco bases de los ácidos nucleicos. Las moléculas de ADN contienen G, A, C y T, mientras que las de ARN presentan G, A, C y U. En los años 20 y 30, los bioquímicos sabían ya que el ácido nucleico de los cromosomas era ADN, pero conocían también que en ellos había proteínas. A la sazón parecía mucho más interesante la proteína, hasta el punto de considerarse que el mate-

rial genético era el polipéptido. Hipótesis que fue asentándose a medida que se iba comprobando que la célula, y en particular el núcleo, dirigía la producción de las enzimas del organismo. ¿Acaso no eran proteínas las enzimas? Si la célula contuviera, en su núcleo, uno o más ejemplos de todas las proteínas que en algún momento hubiera de necesitar, sabría «cómo» fabricarlas. Así, por copia de los modelos cabría elaborar ejemplares de trabajo de las moléculas proteicas, tanto enzimáticas como de otro tipo. En esa imagen del cromosoma, el papel que le correspondería al ácido nucleico (ADN) sería meramente el de mantener unidas las proteínas, el de aportar la estructura que sostendría a las moléculas proteicas.

En línea con esa idea. Levene interpretó que, en los dos ácidos nucleicos, las cuatro bases se hallaban en proporciones exactamente iguales. En esa base se fundamentaron los modelos del ADN que consideraban la molécula como una cadena formada por la repetición de subunidades; a una pirimidina seguía una purina, a ésta otra purina, y luego otra pirimidina. todas ellas unidas a un grupo de ribosa, y enlazadas éstas entre sí por grupos fosfato La unidad constituida por una base, un azúcar y un grupo fosfato se conoce por nucleótido. La estructura del ADN propuesta por Levene se denominó hipótesis del tetranucleótido; aun cuando se sugirieron diversas variaciones, en una de las cuales los cuatro nucleótidos formaban un anillo, el punto esencial de tal estructura era su simplicidad y repetición. No contempla esa hipótesis que la molécula contenga o transmita información, como tampoco posee significado alguno la simple repetición de las letras GCAT GCAT GCAT GCAT... Lo cual basta cuando se anda buscando una estructura que mantenga las proteínas sujetas a los cromosomas. Por desgracia, la hipótesis de Levene adquirió rápidamente la consideración de dogma, sin que hasta bien avanzada la década de 1940 se decidiera nadie a buscar alternativas. Levene era un químico brillante, cuyos análisis de los ácidos nucleicos e investigación de sus componentes ayudaron al establecimiento de la identidad de aquéllos, distinguiéndola de la de las proteínas. Sin embargo, no se asentaban

sobre bases tan firmes sus nociones teóricas, y la confianza depositada equivocadamente en la hipótesis del tetranucleótido dejó abierto el camino a que se le asignara a la proteína el papel que le correspondía al ADN. «Todos sabían» que el ADN era una molécula idiota, compuesta por un modelo repetitivo, por lo que todos aceptaron también que la información que almacenaban los cromosomas debía encontrarse en la proteína.

Da idea del poder del dogma el que a lo largo de las décadas de 1920 y 1930 nadie se planteara seriamente cómo podía transmitir la información necesaria el tipo de proteína que, según se sabía, se encontraba en los espermatozoos. Algo hubieran opinado al respecto algunos investigadores de los años 1890, anteriores a la presencia en escena de la hipótesis del tetranucleótido, que tan espectacularmente enturbió la cuestión.

Albrecht Kossel fue otro de los alumnos de Hoppe-Seyler: en su caso, sin embargo, aventajó sobradamente a su maestro en logros bioquímicos. En las últimas décadas del siglo XIX. Kossel se contó entre los pioneros que analizaron las estructuras básicas de los cuatro componentes fundamentales de la materia viva: grasas, polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos.[52] Igual que Miescher, trabajó con espermatozoos de salmón, y advirtió que, en peso, esas células (que en esencia eran meras bolsas de cromosomas) contenían doble cantidad de ácido nucleico que de proteína. El polipéptido de las células era particularmente simple: pequeñas moléculas compuestas en su práctica totalidad por un solo aminoácido, la arginina. Esa información, conocida ya en la década de 1890, debía haber bastado para demostrar que la información hereditaria contenida en los espermatozoos *tenía* que acarrearla el ADN. Si se considera estúpido un mensaje que se limite a repetir GCAT GCAT, el «mensaje» que no dice más que *a a a* resulta a todas luces infantil. En esa sencilla proteína encontramos *exactamente* el tipo de «refuerzo» necesario para mantener la

[52] Por su obra recibió el premio Nobel en 1910.

integridad de los cromosomas, mientras que el grueso de éstos, el material de más importancia del espermatozoo, que debe pesar lo menos posible, es el ADN.

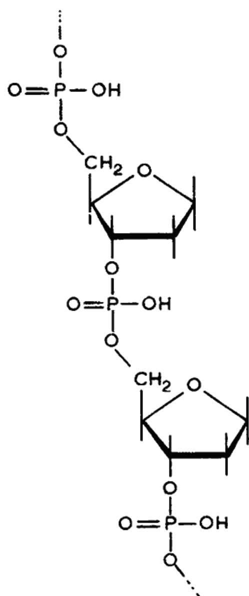


Figura 7.3 Tanto en el ARN como en el ADN, los azúcares se encuentran unidos a grupos fosfato; unos y otros se alternan en la cadena.

Si había necesidad de más pruebas, los trabajos de Kossel tenían que haberlas proporcionado. En las células ordinarias de salmón, el contenido proteico presenta también una forma relativamente simple: se trata de la denominada histona. Es ésta una proteína sencilla, comparada con la mayoría de las que posee el organismo, pero más compleja que la protamina. De elaborarse las proteínas por reproducción de copias maestras conservadas en los cromosomas, ¿cómo podrían obtenerse las histonas si el huevo, el óvulo fecundado, sólo copiara protaminas? ¿Y cómo lograrían las células sintetizar enzimas más complejas si sólo copiaran histonas? Aun teniendo conciencia del problema, los bioquímicos de las cuatro primeras décadas de nuestro siglo lo ignoraron, con la esperanza de que se esfumara, o bien confiaron en que descubrimientos ulteriores revelaran en las histonas y protaminas una complejidad

que hasta entonces se mantenía oculta. Incluso Kossel, cuya carrera se prolongó hasta bien entrado el siglo XX, se dejó seducir por la complejidad obvia de la mayoría de las proteínas y la aparente simplicidad de las moléculas de ácido nucleico (sólo cuatro bases, al lado de la veintena de aminoácidos) y cometió el mismo error; no seamos, pues, demasiado duros con quienes tampoco supieron ver la luz. De hecho, «todos sabían» que la complejidad que precisaban a la hora de explicar cómo podía desarrollarse el óvulo fecundado en un adulto maduro y funcional en modo alguno podrían contenerla esas moléculas de ADN, dotadas de un patrón repetitivo de bases ensartadas en un esqueleto de azúcar y fosfato.

EL ADN EN ACCION

En 1928, producto de los experimentos realizados por el bacteriólogo inglés Fred Griffith, en los que utilizó los organismos que causan la neumonía, empezó a desvelarse el papel fundamental que correspondía al ADN. A los biólogos que trabajan con microorganismos (los microbiólogos) se les ofrece la posibilidad de asistir directamente al funcionamiento de la evolución: en cuestión de horas, las bacterias y los virus producen gran número de generaciones. En unas semanas, un cultivo de laboratorio exhibe cambios que requerirían años, o vidas enteras, de investigaciones si se tratara de un vegetal, como los guisantes de Mendel, o incluso de *Drosophila.* En realidad Griffith no era genetista, sino médico, que trabajaba en Londres para el Ministerio británico de Sanidad. Su interés por los neumococos se centraba en su condición de agentes patogénicos, no en utilizarlos como herramienta de investigación genética, lo cual no le impidió advertir un hecho de importancia decisiva para el desarrollo de la genética.

En 1921. J. A. Arkwright, del Instituto Lister de Londres, distinguió las cepas bacterianas compuestas de formas rugosas (R) de las que presentaban formas lisas (S) [por *smooth*]; de ahí partieron los trabajos de Griffith. La característica principal de la observación de Arkwright fue que la forma S

de diversas bacterias era virulenta, y provocaba la enfermedad, mientras que la forma R era inocua, sin apenas capacidad infectiva. Los nombres que se les dio reflejan exactamente lo que sugieren: las formas S aparecen brillantes y lisas en los cultivos, gracias a la cubierta polipeptídica con que se rodea la bacteria. Según parece, la cubierta le ayuda a engañar a las defensas del organismo y le permite consumar la infección. La forma R carece de esa cubierta suave: los cultivos de tal bacteria aparecen rugosos y apelotonados y los organismos que intenta infectar esa variedad inmediatamente descubren al invasor y lo destruyen. Tras observar Arkwright ese fenómeno en la bacteria denominada bacilo de Shiga se confirmó la existencia de formas S y R en otras muchas bacterias y, en 1923. Griffith informó de que también era ése el caso en el neumococo. Cinco años después, su informe se refería a algo mucho más extraño.

Griffith estudiaba la virulencia de diversas cepas de neumococos en ratones. La forma R resultaba inocua al inyectarla al ratón; la S. por el contrario, era letal. En busca de información que llevara al tratamiento de los humanos afectos de neumonía. Griffith inyectó en algunos ratones neumococos S muertos (esperaba él) por calor. En efecto, las bacterias S muertas resultaban tan inocuas al ratón como las bacterias R vivas. ¿Podrían, sin embargo, recobrar la virulencia las bacterias muertas? Se trataba sin duda de una cuestión de gran importancia para el médico adscrito al Ministerio de Sanidad. En el curso de sus experimentos subsiguientes Griffith ensayó la inyección, en ratones, de una mezcla de bacterias S muertas por calor y unos pocos neumococos R. vivos pero inocuos. El combinado resultó tan letal como lo era la cepa S original; al realizar Griffith un examen post-mortem efectuó su extraordinario descubrimiento. La causa de la muerte de los ratones había sido un brote de neumococos lisos, vivos. Abundaban esas bacterias virulentas en la sangre de los ratones infectados y, al transferirlas a una placa de cultivo, persistieron en su replicación, generando una colonia viable de células de tipo S. Además de transformarse en células S virulentas, al mezclarse con los neumococos S muertos las células R inocuas

habían «aprendido» a transmitir la virulencia a sus descendientes. De alguna forma, un gen de los neumococos S se había integrado en el material hereditario de la cepa R. No llegó Griffith a establecer esa relación pero, tras publicarse sus resultados, en 1928, y confirmarlos otros investigadores, los microbiólogos interesados por la genética apreciaron de inmediato su importancia.

Uno de ellos era Oswald Avery, del Instituto Rockefeller de Nueva York. Nacido en 1877, desde 1913 se dedicaba por entero al estudio de la neumonía, que a la sazón constituía la causa más frecuente de muerte. Igual que sus colegas, en principio se mostró escéptico ante el descubrimiento de Griffith, puesto que venía a oponerse a muchos trabajos efectuados en el Rockefeller, según los cuales existían diversos tipos de neumococos; a primera vista, la obra de Griffith parecía indicar que la diferencia entre las cepas era menor que la que señalaban los trabajos del Rockefeller. Sin embargo, los experimentos desarrollados en el propio centro por Martin Dawson, y los de otros científicos, confirmaron la precisión de las investigaciones de Griffith; en 1931, el equipo del Rockefeller demostró que ni siquiera era necesario servirse de ratones como intermediarios inconscientes de la transformación de una forma bacteriana en otra. Bastaba cultivar neumococos R en una cápsula de Petri junto con neumococos S muertos por exposición al calor para que la colonia de tipo R se transformara en S y adquiriera la capacidad de matar ratones. La transformación, por tanto, era real. ¿Cuál era, sin embargo, la substancia transformante?

El paso siguiente del camino hacia la identificación del ADN con el material genético lo dio James Alloway, también en el laboratorio de Avery. Alternando la aplicación de calor y de frio rompió las células de una colonia de bacterias S muertas; seguidamente, por centrifugación, se deshizo de los restos celulares y extrajo el contenido de las células. Ese ingenioso procedimiento, que habría de demostrar su importancia en posteriores investigaciones sobre el ADN, no consiste más que en que una máquina le dé vueltas a un tubo de ensayo a gran velocidad. La fuerza centrífuga que se ejerce

sobre el contenido obliga al material sólido a depositarse en el fondo del tubo, quedando el contenido ligero, líquido, sobre los restos. Al poco se comprobó que el extracto líquido lograba transformar en S las colonias R en período de crecimiento. La substancia transformante se encontraba en la fracción soluble de la célula, no entre sus restos sólidos. Esos descubrimientos se efectuaron a principios de la década de 1930. En 1935, Avery, que hasta entonces se había dedicado a supervisar los trabajos efectuados en su laboratorio, pero cuyo nombre no figuró en ninguna de las publicaciones sobre la substancia transformante redactadas por Dawson y Alloway, decidió emprender un ataque en todos los frentes hacia la identificación del agente transformante. Se incorporó personalmente a la tarea, ayudado por dos jóvenes investigadores, Colin Macleod y Maclyn McCarty; se enfrascó el trío en ese afán con tanta dedicación y atención que dedicaron prácticamente una década a la resolución del enigma. Al publicarse sus resultados, en 1944, no cabía la menor duda de que el agente transformante que, casi por definición, debía constituir parte del material genético de la bacteria era el ADN.

El equipo empezó utilizando un proceso de eliminación, esto es, decidió determinar primero lo que *no era* para, más tarde, averiguar lo que *sí era*. Quizá se tratara de una proteína, de modo que atacaron los ingredientes activos obtenidos de las células S muertas con enzimas que, según sabían, degradaban los polipéptidos. Pese a no contener ya proteínas funcionales, la mezcla seguía mostrando su poder transformador; podían, pues, descartarse éstas (primera sorpresa). Quizá residiera el poder transformador en los polisacáridos con que se rodeaban las bacterias S. Se trató, por tanto, el agente transformante con una enzima que los degradaba, sin que se resintiera tampoco su capacidad de transformación. El equipo de Avery hubo entonces de purificar cuidadosamente su producto, valiéndose de escrupulosas técnicas que eliminaban toda traza de proteínas y polisacáridos del caldo, puesto que, con toda seguridad, no eran esos los ingredientes activos. Obtuvieron así el agente transformante puro, y aislado en tal forma que podía someterse a análisis químico. No se trataba

de una proteína ni de un polisacárido, y el método de extracción, en el que se empleaba alcohol, destruía las grasas. Sólo quedaba una opción: era ácido nucleico. En efecto, los análisis químicos revelaron la presencia acusadora de trazas de fósforo; en ensayos más sutiles se comprobó que, en concreto, se trataba de ADN. Con gran prudencia, el trabajo publicado en 1944 no abordaba específicamente el paso final de la identificación del ADN con el material genético, aun cuando Avery especulaba en tomo a esa idea en una carta a su hermano Roy, bacteriólogo de la Universidad de Vanderbilt.[53] Sin importar ahora lo que la publicación dejara escrito para la posteridad, todos los contemporáneos de Avery tuvieron conciencia de su sorprendente corolario: la información hereditaria no la acarreaban las proteínas, sino el ADN. El agente transformante era ADN en acción. Por fin, en 1944, los ácidos nucleicos ocupaban el lugar que les correspondía, en el centro del escenario biológico, donde han permanecido desde entonces. Avery contaba entonces 67 años, edad más que respetable en quien acabe de realizar un descubrimiento científico revolucionario. Murió en 1955, habiéndosele escatimado algún premio Nobel por no sobrevivir hasta una edad todavía más madura. Griffith había fallecido en 1941, en el transcurso de la guerra, a sus 61 años, sin asistir a la culminación de la línea de investigaciones que iniciaran sus hallazgos. Pero había ya hombres más jóvenes dispuestos a tomar el testigo.

---

[53] Véase, por ejemplo. Judson, página 39. Se ha especulado que los trabajos de Avery no recibieron reconocimiento general e inmediato, quizás a causa del legado de Levene, figura descollante del Instituto Rockefeller, muerto hacía pocos años, en 1940. Después de todo, la aportación principal de esos descubrimientos fue deshacer los cimientos de la hipótesis tetranucleotídica. La prestigiosa historia de Robert Olby *The Path to the Double Helix* desmiente, sin embargo, esas especulaciones. A las conclusiones del equipo de Avery se opusieron algunos, de forma aislada, pero la mayoría de los bioquímicos, incluidos los del Rockefeller, quedaron impresionados de inmediato. Cuando, en 1943. Avery presentó formalmente el trabajo a sus colegas, en el transcurso de una velada, recibió una «larga ovación... una recepción tremendamente calurosa». (McCarty, citado por Olby, página 205.)

Erwin Chargaff (Viena, 1905) fue, de los científicos que contribuyeron de forma importante al conocimiento del ADN, el primero que nació en el siglo XX. Se trasladó a los Estados Unidos en 1928, donde trabajó un par de años en la Universidad de Yale, regresando de nuevo a Europa; a mediados de la década de 1930 emigró a Norteamérica y ocupó plaza en el departamento de bioquímica de la Universidad de Columbia. Durante la Segunda Guerra Mundial dirigió un pequeño equipo de investigación de la bioquímica celular, en especial de las substancias denominadas lípidos y lipoproteínas, combinaciones de moléculas de grasa y de proteínas. Participó asimismo en un estudio sobre ricketsias, en el que adquirió experiencia en el trabajo con ácidos nucleicos, y se mantuvo al día de los avances sobre esa materia logrados por otros autores. Cuando, en 1944, Avery, Macleod y McCarty publicaron su importante trabajo, los bioquímicos norteamericanos reconocieron de inmediato su trascendencia.[54] Según parece, fue Chargaff quien se sintió más profundamente impresionado por las noticias; más tarde comentaría a Robert Olby que «ésa constituyó en verdad la influencia decisiva... para que nuestro laboratorio se dedicara casi por completo a la química de los ácidos nucleicos».[55]

El primer problema, sin embargo, consistía en disponer de suficiente ADN. Aún en la década de 1940 (y durante algunos años más) resultaba muy difícil extraer ADN de las células y purificarlo; los químicos se veían obligados a analizar canti-

---

[54] No ocurrió así allende el círculo de especialistas. Nunca se resumieron esos importantísimos resultados para su aparición en revistas semanales como *Science o Nature,* que suelen dispersar los hallazgos más importantes por el extenso ámbito del mundo de la ciencia: por otra parte, a finales de la guerra los viajes a ultramar seguían resultando difíciles Las nuevas llegaron a París, donde André Boivin confirmó que el ADN actuaba de agente transformante, suscitando gran interés esos trabajos. Sin embargo, en Gran Bretaña por ejemplo, fue escaso el impacto inmediato de los descubrimientos, incluso entre los bioquímicos.

[55] *The path to the Double Helix,* página 221.

dades muy pequeñas de material puro e intentar la determinación de las proporciones exactas de sus constituyentes. De ahí que la hipótesis tetranucleotídica siguiera considerándose válida durante tanto tiempo. Sencillamente, las técnicas de que se disponía no eran lo suficientemente precisas para determinar las proporciones exactas de las cuatro bases contenidas en un fragmento dado de ADN, y los resultados así obtenidos venían a estar más o menos de acuerdo con la suposición de Levene, según la cual las moléculas de ADN contenían exactamente las mismas cantidades de las cuatro bases. En primera instancia no parecía viable la tarea que Chargaff se había impuesto a sí mismo. Sin embargo, justo entonces desarrollaban Martin y Synge la técnica de cromatografía en papel que con tanto éxito aplicaron a la determinación de la secuencia de aminoácidos de las proteínas; advirtió Chargaff que una variante de ese método serviría para analizar de forma semejante los ácidos nucleicos.

La cuestión, sin embargo, no carecía de dificultades. El equipo de Chargaff debía hallar reactivos que extrajeran las bases pirimidínicas y purínicas sin alterar significativamente su composición química; seguidamente habrían de efectuar las delicadas separaciones cromatográficas y analizar los componentes para determinar la proporción exacta de cada base que contuviera el ácido nucleico de la fuente elegida. No tardó en comprobarse que las cuatro bases *no* se hallaban en cantidades iguales. Variaba considerablemente la presencia de cada base en muestras distintas de ADN; tanta información escrita en el código GCAT de cuatro caracteres podría contener una molécula larga de ADN como las moléculas de proteína en el código de 20 aminoácidos. Con todo, Chargaff tardó algo más en descubrir que la proporción entre las bases responde a reglas sencillas; a lo largo de varios años, los resultados fueron apareciendo fragmentariamente en la bibliografía, según iba añadiendo más información cada experimento.

En 1949 llegó ya a afirmar que «la comparación de... las proporciones revela ciertas regularidades, sorprendentes pero quizá carentes de significado alguno»; en 1951 se mostraba

menos cauteloso, y señaló que «a medida que aumentan los ejemplos de esas regularidades, quizá resulte pertinente preguntarse si se trata de un hecho meramente accidental o constituye la expresión de ciertos principios estructurales».[56] Las regularidades a que se refería se resumieron en un trabajo publicado en 1950; pueden exponerse de forma muy simple. La cantidad total de purinas que contenga una muestra de ADN (G + A) siempre es igual a la de pirimidinas (C + T); es más, hay tanta A como T, y tanta G como C. Son éstas las denominadas proporciones de Chargaff, que guardaban la llave de acceso al siguiente hito del camino de la interpretación de la molécula de la vida, el paso que enlaza los trabajos de Avery con el descubrimiento de la estructura de la doble hélice.

En 1952, el desequilibrio de las pruebas en favor de que el ADN constituía la molécula de la vida (la molécula de la herencia) resultaba ya impresionante, aunque persistían aún ciertas bolsas de resistencia a esa idea. Desapareció la mayoría de ellas, y tomó conciencia la práctica totalidad de la comunidad científica de la importancia literalmente vital del ADN, a raíz de un experimento que carecía de la meticulosa precisión y esmero de la obra de Avery y Chargaff, pero dotado de brillante simplicidad y que arrojó un resultado claro e inequívoco. El ensayo lo realizaron Alfred Hershey y Martha Chase, en el Laboratorio Cold Spring Harbor de Long Island. Ha pasado a la historia con el nombre de la más memorable de las herramientas que emplearon Hershey y Chase, una batidora doméstica de alimentos: el experimento de la batidora Waring.

Hershey y Chase, como otros muchos microbiólogos, estudiaban los virus que atacan bacterias, los bacteriófagos, o simplemente fagos, que se encuentran en la frontera entre lo vivo y lo inanimado, y cuyo tamaño es mucho menor que el de las bacterias. Infectan a las bacterias y se reproducen (se replican) dentro de ellas. Los experimentos con fagos forma-

---

[56] Citas recogidas por Portugal y Cohen, página 201.

ban una progresión natural en el mundo de los estudios genéticos; partiendo de organismos de gran tamaño y larga vida, como los guisantes de Mendel, se pasó a *Drosophila* y, de ahí a las bacterias. A medida que se reduce su tamaño, los organismos se reproducen con más rapidez y brindan la posibilidad de observar la actuación del proceso evolutivo en más generaciones y menos tiempo. Por añadidura, cuanto menor es el organismo, tanto menor es la cantidad de material extraño que porta, y más domina su material genético la estructura; los virus son poco más que una bolsa que contiene el material genético.

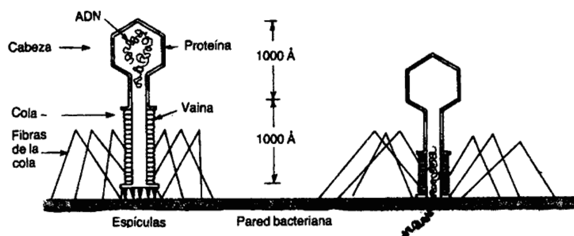


Figura 7.4 Fago. Un angstrom (Å) es la cienmillonésima (10^{-8}) parte de un centímetro.

La primera imagen de los fagos se obtuvo en 1940, mediante microscopía electrónica. El fago típico guarda cierta semejanza con los renacuajos: tiene cabeza, donde se aloja el material genético, y cola, de la que se vale para la infección. Los hay con varias «colas», que emplean para adherirse a una bacteria, perforar un hueco en la pared bacteriana e inyectar su material genético en la célula, mucho mayor que ellos. Poco después, la célula bacteriana estalla y libera multitud de nuevas partículas víricas. ¿Qué ha sucedido? El material genético del virus ha subvertido la maquinaria celular bacteriana, ha desviado su actividad hacia la producción de centenares o miles de partículas víricas, hasta agotar las reservas químicas de la célula. La envoltura de la «cabeza» del virus es de proteína; su contenido (lo que, según sabemos hoy, constituye el material genético) es ADN. Sin embargo, en la década de 1950 todo ello se desconocía. El experimento de la batido-

ra Waring llevó a la convicción de que el virus alcanza su fin inyectando ADN, y no proteína, en la célula bacteriana, y que por tanto el material genético debía ser ADN y no proteína.

El experimento consistía en cultivar fagos en un medio que contuviera isótopos radiactivos de fósforo y azufre. Pueden reseguirse esos radioisótopos a todo lo largo del ciclo de infección, así como determinarse su destino final. Sus respectivas firmas radiactivas son distintas, por lo que la aplicación de los ensayos pertinentes revela si una muestra de material biológico contiene alguno de ellos, o ambos. El fósforo se encuentra en el ADN, pero no en las proteínas, mientras que con el azufre ocurre lo contrario; sabía así el equipo que, dondequiera que detectaran la presencia de fósforo radiactivo, estarían siguiendo la pista al ADN del fago, mientras que allí donde fuera a para la proteína encontrarían azufre radiactivo. No les quedaba más que hacerse con un cultivo bacteriano atacado por fagos marcados radiactivamente en el que se hubiera inyectado en las células el material genético, quedando fuera el material inactivo, sin trascendencia genética. Al separar las células infectadas de los restos víricos adheridos a las paredes celulares se comprobaría si a las víctimas de los virus se les había inyectado ADN o proteína.

El problema, sin embargo, fue que no lograban separar los restos del fago incrustados en la pared bacteriana del ingrediente activo contenido en ella, hasta que un colega les prestó una batidora doméstica Waring. El utensilio resultó indicadísimo: proporcionaba la agitación justa para desprender las cabezas víricas huecas de las bacterias que habían infectado sin que ADN y proteínas se mezclaran en una masa amorfa. Sometido a centrifugación el batido resultante, las células bacterianas precipitaban al fondo, pudiendo separarse entonces de las cubiertas de los fagos. De ese modo, tal como había predicho Hershey, el ADN marcado radiactivamente se encontró en las bacterias infectadas, mientras que la proteína marcada apareció en las cubiertas. Uno de los puntos más importantes, que señala el cambio de opinión registrado desde 1944, es que, en efecto, eso era lo que Hershey *esperaba* encontrar. Se formuló en primer lugar la teoría, esto es, que el

fago actúa inyectando su ADN en una bacteria; el experimento se había diseñado para someter a prueba la teoría. Avery *no* esperaba descubrir que la substancia transformante de los neumococos era ADN, sino que le llevaron a esa conclusión los experimentos.

En realidad, las pruebas derivadas del experimento de Hershey y Chase no eran tan concluyentes como se han presentado aquí. Pese a la separación, se producía cierta contaminación mutua de los dos componentes; a quien quisiera dudar de que se hubiera *demostrado* que el material genético era ADN le quedaba aún lugar para hacerlo. Sin embargo, en 1952 la situación se había invertido, de tal modo que la mayoría de los especialistas en ese campo se habían convencido ya, o a punto estaban de ello, de que el material genético era ADN. La importancia del experimento de Hershey y Chase reside, por tanto, en que viene a señalar el fin de la transición que llevó de considerar que el código genético lo portaban las proteínas a considerar que lo portaba el ADN. Antes del experimento de Avery apenas nadie creía que el material genético fuera ADN; la situación se inclinó en sentido contrario en 1944, y aún más con los trabajos de Chargaff; tras el experimento de la batidora apenas nadie creía que el material genético *no* fuera ADN. La substancia que ocho años antes se consideraba un enojoso andamiaje se sometía ahora a exhaustivo análisis en su condición de molécula fundamental de la vida. Dos cuestiones descollaban del resto: ¿qué estructura tenía el ADN? ¿cuál era la naturaleza del código genético? Poco tardó en obtenerse las respuestas, pero no derivaron de la aplicación de las técnicas químicas tradicionales. El paso siguiente del desarrollo de la biología molecular se apoyó en gran medida en la física, tanto en las nociones teóricas abstractas de la física cuántica, resumidas por Erwin Schrödinger, como en la incorporación de físicos especialistas a la investigación sobre biología molecular en el período inmediatamente anterior a la Segunda Guerra Mundial y, especialmente, justo al acabar la contienda.

Hemos conocido ya algunos de los físicos a los que correspondió un papel decisivo en la determinación de las estructuras de las moléculas de la vida. Lawrence Bragg, que se trasladó a Cambridge en 1937 para ocupar la cátedra Cavendish, y J. D. Bernal, que en esa misma época dejó Cambridge para ir a Londres, constituyeron piezas fundamentales del estudio de las proteínas y otras moléculas por medio de las técnicas de difracción de rayos X; en ambos lugares se formaron inmediatamente equipos muy capacitados para ese tipo de trabajo. Perutz (que en principio se había instalado en la ciudad para trabajar con Bernal) y Kendrew fueron dos de los físicos cuya contribución a la biología, durante la permanencia de Bragg en el Cavendish, destaca especialmente. Bernal nunca alcanzó en Londres el éxito personal que anhelaba, ni en el análisis de la estructura de las proteínas ni en la determinación de la estructura de los virus. Sus trabajos en la nueva base los interrumpió la guerra prácticamente antes de iniciarse y, tras la contienda, otros investigadores recogieron el testigo: ello no obstante, Bernal siempre constituyó una figura pionera que inspiró a muchos de los físicos empeñados en estudios biológicos a lo largo de las décadas de 1940 y 1950.

En efecto, no quedó el testigo sin relevo. En el King's College, también de Londres, los años de postguerra vieron el nacimiento de una unidad de biofísica, la primera de su tipo en Gran Bretaña y, por muchos años, también la única. El Consejo de Investigaciones Médicas (MRC) financió la unidad; la dirigió John Randall quien, en 1946, ocupó la cátedra Wheatstone de física del King. El *college,* ubicado en el Strand, en el centro de Londres, se encontraba en penosa una situación. Sus edificaciones se habían empleado durante la guerra como base del cuerpo de bomberos: en los laboratorios de ingeniería se habían ubicado un polvorín y un taller de fabricación de herramientas. Por si ello no bastara, los ataques alemanes también habían dejado su huella: un cráter cuadrado de más de ocho metros de profundidad y casi 18 de lado. A partir de esa poco esperanzadora situación Randall creó una

unidad que habría de desempeñar un papel principal en la investigación en pos de la doble hélice. Uno de los miembros más destacados de la unidad era Maurice Wilkins, físico que había participado en el proyecto Manhattan de desarrollo de la bomba atómica; a raíz de esa experiencia perdió la ilusión por la investigación fundamental en física. En 1947 la unidad del MRC ya se encontraba en funcionamiento; en 1951 se unió a Wilkins una experta en la técnica de difracción de rayos X, Rosalind Franklin, de quien trataremos más adelante.

Todos ellos, y otros científicos que trabajaban en Gran Bretaña en los años que siguieron inmediatamente a la guerra, eran físicos empeñados en el estudio de la estructura de la materia viva. Simultáneamente, al otro lado del Atlántico, Pauling y sus colegas se afanaban en trabajos similares. Por supuesto, se hallaban al día de los estudios químicos realizados hasta entonces, incluso los efectuaban ellos mismos, pero el logro principal de esa época, la hélice alfa, derivó de la aplicación directa de las leyes de la física cuántica y del enlace de hidrógeno a la determinación de la estructura que mejor encajaba con los datos químicos de que se disponía. Incluso la contribución principal de Pauling, al que suele catalogarse como químico, lo fue en calidad de consumado físico cuántico, pese a lo que digan las catalogaciones.

No fue sólo la desilusión de postguerra respecto de los frutos de la investigación física lo que llevó a muchos científicos de esa rama, como Wilkins, a los brazos de la biología. Existían muy buenas y positivas razones para que ese tipo de investigación atrajera a los físicos de aquellos tiempos; Erwin Schrödinger, uno de los patriarcas fundadores de la física cuántica, las relaciona en una obrita suya publicada en 1944. Titulada *¿Qué es la vida?*, causó una honda impresión en muchos físicos; la mayoría de quienes participaron en el descubrimiento de la doble hélice recordarían más tarde que ese libro centró su atención en las posibilidades de abordar los problemas biológicos desde una perspectiva física. El enfoque estructural de las moléculas de la vida, fundamentado en los estudios de difracción de rayos X, y el método de Pauling de elaboración de modelos del encaje de las moléculas a partir,

literalmente, de trozos de papel, representó, si se quiere, la aproximación ingenieril, de física práctica, en el sentido que suele darse a «práctica» en la universidad. El libro de Schrödinger aportó una base conceptual a ese trabajo práctico, una motivación subyacente y una estructura teórica que dotaron a la física aplicada de un objetivo, de una meta soñada. Apareció en el momento justo para inspirar a una generación de científicos que, si bien no se iniciaban entonces en la investigación, les resultaba nueva la biología a casi todos. Los orígenes de la obrita de Schrödinger se remontaban a la década de 1930 y a los trabajos de Max Delbrück, uno de los primeros físicos que se interesó por el misterio biológico de la naturaleza de las moléculas de la vida.

Delbrück nació en Berlín, en 1906. Interesado ya de joven por la astronomía, se especializó en astrofísica, pero dejó esa materia por la física cuántica a finales de los años 20, justo después del revolucionario desarrollo de la mecánica cuántica. Se encontraba Delbrück en Copenhagen, en 1932, cuando Niels Bohr, pionero también de la física cuántica, pronunció un famoso discurso en el que expuso con gran claridad que la naturaleza de la vida podía interpretarse a partir de una base meramente física, sin necesidad de acudir a ninguna misteriosa «fuerza vital». «Si lográramos profundizar en el análisis del mecanismo de los organismos vivos hasta el nivel de los fenómenos atómicos,» dijo «apenas habríamos de esperar el hallazgo de características que difirieran de las propiedades de la materia inorgánica.»[57]

Las palabras de Bohr ejercieron una profunda impresión en Delbrück. Al poco ocupó plaza en Berlín, con Lise Meitner, una de las primeras físicas que estudió la desintegración radiactiva e investigadora pionera de la fisión nuclear. La razón principal que le llevó a efectuar ese traslado fue, según diría luego, la esperanza de que la proximidad a que se encontraban, en Berlín, los diversos institutos Kaiser Wilhelm,

---

[57] El discurso de Bohr, «Light and Life», apareció en *Nature*, volumen 131, página 421; 1933.

especializado oficialmente cada uno de ellos en un campo científico distinto, pero animados deliberadamente al intercambio fecundo de ideas, le permitiera familiarizarse con los problemas de la biología.[58] Poco tardó en satisfacerse su deseo. Delbrück entró en contacto con diversos biólogos, entre otros N. W. Timofeeff-Ressovsky y K. G. Zimmer. Los tres publicaron una colaboración científica que habría de constituir un hito en el desarrollo de las nociones físicas sobre la herencia y las moléculas de la vida.

«El artículo de los tres», como acabó conociéndose esa colaboración[59], trataba del efecto mutagénico de los rayos X en *Drosophila.* La contribución de Delbrück consistía en una discusión teórica de los resultados obtenidos por los otros dos autores; la cuestión principal que se planteaba el trabajo era por qué cierta cantidad de energía en forma de radiación de onda corta provocaba la mutación del material genético, mientras que esa misma cantidad de energía, presentada en forma distinta, como pudiera ser el calor de fondo del laboratorio donde se criaban las moscas, no ejercía un efecto comparable. La reflexión incidía en el centro mismo de la dicotomía fundamental de la genética. Por una parte, los genes deben ser estables, deben copiarse fielmente a lo largo de muchas generaciones para asegurar que los descendientes se asemejen a sus progenitores. Por otra parte, debe haber lugar para la incidencia de cambios *ocasionales,* de mutaciones, que aporten la variabilidad sobre la que actúa la selección natural. Producido el cambio, el nuevo gen se copia a partir de entonces con toda exactitud. ¿Cómo explicarlo?

Delbrück buscó la solución al problema en las leyes de la física cuántica. Advirtió cierta analogía con el modo en que un cuanto de luz —un fotón— provoca el salto de un electrón de un estado atómico a otro, sin posible estado intermedio. La

---

[58] Citado por Olby, página 231.

[59] No debe confundirse con otro trabajo, de teoría cuántica, al que, en alemán, se da un tratamiento que cabe traducir por «el artículo de los tres». Pese a que se les da igual nombre, se trata de trabajos distintos (véase mi obra *En busca del gato de Schrödinger.* donde se cita el otro).

interpretación que dio Einstein al efecto fotoeléctrico aseguraba que la luz se presenta en paquetes, en forma de fotones. Un potente rayo lumínico de cierta frecuencia generaba más fotoelectrones al incidir contra una superficie metálica, pero éstos poseían la misma energía que los liberados cuando en el experimento se empleaba un haz más débil de la misma frecuencia. Los electrones, en cambio, *sí* captaban más energía cuando en el ensayo se utilizaba luz de longitud de onda más corta. Los fotones sólo pueden ceder cierta cantidad de energía; cuanto menor es la longitud de onda (superior la frecuencia) de la radiación electromagnética, más energía puede ceder el electrón. En ello residía la clave de las mutaciones.

Razonó Delbrück que los genes debían ser moléculas muy estables, cuyos átomos se unirían entre sí por medio de fuerzas fuertes. A temperaturas ambientales, la energía térmica involucrada en el movimiento térmico de las moléculas no bastaría para deshacer esos enlaces fuertes. Por el contrario, la energía contenida en un fotón muy energético, un rayo X, sí lograría desbaratar la molécula genética y provocar una reorganización ligeramente distinta de su estructura. Tras la acción del rayo X, el gen permanecería en su nuevo estado, de nuevo sostenido por fuerzas interatómicas fuertes; la célula lo copiaría con toda fidelidad y sus características mutantes se transmitirían al fenotipo. La mutación es un fenómeno cuántico; se fuerza a las moléculas a que, superando una barrera energética, abandonen una configuración estable para adoptar otra, también estable. No pararon ahí Delbrück y sus colegas. Valiéndose de técnicas estadísticas calcularon el tamaño que debía abarcar aproximadamente la región sensible del material genético para que se explicaran los efectos de los rayos X de determinada frecuencia sobre las tasas de mutación de *Drosophila.* Su estimación indicaba que los cambios mutagénicos del material genético afectaban a menos de mil átomos simultáneamente.

A mediados de la década de 1930 (el artículo de los tres se publicó en 1935) esas ideas no carecían de importancia. Los experimentos con *Drosophila*, y su interpretación, proporcionaron parte de las primeras pruebas directas de que, en efecto,

los genes eran moléculas, y no estructuras más complejas, como por ejemplo versiones submicroscópicas de la célula. (Recuérdese que, en 1935, los virus eran submicroscópicos, y se trata de estructuras mucho más complejas que los genes.) En aquellos tiempos, sin embargo, nadie sabía de *qué* moléculas estaban compuestos los genes.[60] Avery empezaba entonces a abordar seriamente la identificación de la substancia transformante de los neumococos postulada en los experimentos de Griffith, sin dedicarse aún a trabajar exclusivamente sobre ese problema durante los años siguientes; las importantes reflexiones de Delbrück debían hallar aún su verdadero lugar. Por feliz coincidencia, el libro de Schrödinger se publicó el mismo año en que fructificaron los trabajos de Avery. Sin embargo, más encarriló Schrödinger a los físicos hacia el código de la vida que Delbrück.

Schrödinger conocía a Delbrück desde principios de los años 30; en Berlín habían trabado amistad. En 1935 no se encontraba ya en esa ciudad, pero Delbrück le mandó copia del artículo de los tres. En la década de 1940, refugiado de la Alemania nazi como otros tantos colegas, Schrödinger se instaló en Dublin; en 1943 dictó una serie de conferencias basadas en parte en las ideas formuladas por Delbrück acerca de la mutación, que se publicaron el año siguiente bajo el título de *¿Qué es la vida?*.[61] Parte del libro aborda en concreto el modelo de Delbrück; de ese modo, en forma de variación de Schrödinger sobre un tema de Delbrück, llegó la idea a una amplia audiencia de físicos, muchos de los cuales se encon-

---

[60] De hecho, los físicos disponían ya de un importante dato sobre las características químicas de la molécula de la vida. En una serie de experimentos iniciada en 1928, Lewis Stadler abordó el estudio del efecto mutagénico de la luz ultravioleta sobre el maíz Comprobó que las longitudes de onda más mutagénicas eran precisamente las que absorbía el ADN, de alrededor de 260 nanómetros Se trata de un valor significativamente inferior al de la región de longitudes de onda que absorben las moléculas de proteína, cuyo máximo se sitúa en tomo a los 280 nanómetros. Las conclusiones que de ello se derivan resultan hoy obvias, pero en los años 30 el mundo científico no estaba preparado para extraer la conclusión más obvia.

[61] Tusquets Editores: Barcelona. 2ª edición. 1984.

traban, en el período que siguió inmediatamente a la guerra, en busca de nuevos pastos. La obra estableció la base molecular de las unidades de la herencia más allá de toda duda razonable. Pero hizo más que eso.

Schrödinger introdujo la noción «de que la parte más esencial de la célula viva —la fibra cromosómica— bien podía considerarse *un cristal aperiódico»*. Estableció la distinción entre el cristal común de cualquier substancia, como la sal común, donde se advierte una repetición infinita de una unidad elemental según un patrón perfectamente regular, y la estructura que encontramos «por ejemplo, en un tapiz de Rafael, que no muestra repeticiones insulsas, sino un diseño complejo, coherente, pleno de significado». En un cristal periódico, como el de sal común, sólo cabe cierta cantidad, muy limitada, de información, como era el caso, por idéntica razón, del ADN del tetranucleotídico de Levene. En un cristal aperiódico, por el contrario, cuya estructura obedece a ciertas leyes fundamentales pero no presenta repeticiones insulsas, cabe enorme cantidad de información. Schrödinger empleo la expresión «escritura cifrada» para referirse a lo que hoy denominaríamos código genético. Por supuesto, esa idea resultaba familiar a los bioquímicos, sobre todo por sus trabajos sobre proteínas y el alfabeto de 20 aminoácidos. Pero Schrödinger presentó la cuestión a los físicos, y lo hizo valiéndose de términos con los que cualquiera de ellos, familiarizado desde sus tiempos de carrera con los fundamentos de la cristalografía, pudiera inmediatamente establecer relación. En tales estructuras, cualquier grupo molecular, incluso cualquier átomo, tenía tanta importancia como toda letra del alfabeto con que se escribía el libro. Como afirmó Schrödinger «el número de átomos [distintos] de esa estructura no tiene por qué ser necesariamente muy grande para que se alcance una cifra casi ilimitada de posibles ordenaciones»; presentó, en concreto, el ejemplo del código Morse, según el cual «dos signos distintos, el punto y la raya, en grupos ordenados de tan sólo cuatro, permiten 30 especificaciones distintas». Si se añade un tercer signo al punto y la raya, en grupos no superiores a 10 «pueden formarse 88.572 “letras” distintas; con cinco

signos en grupos de hasta 25 la cifra se eleva a 372.529.029.846.191.405».

Schrödinger no llegó a plantear específicamente si el código genético estaba escrito en la distribución de aminoácidos de un polipéptido o en los cuatro «caracteres» de las bases de ADN. En 1943, cuando redactaba esa obra, la creencia general era aún que el ingrediente activo de los cromosomas debía ser de naturaleza proteica. Pero a cualquier físico que recogiera la idea en 1944 o más tarde y se interesara por averiguar si el alfabeto de ADN bastaba para almacenar la información en los cromosomas poco le costaría pergeñar cuatro números en un trozo de papel.

El tipo de cálculos que muchos efectuaban en aquella época venía a ser como sigue. En una cadena polipeptídica hay 20 sillares de aminoácido, un alfabeto de 20 caracteres. El número de formas distintas de disponer esas letras viene a ser aproximadamente de 24×10^{17} (24 seguido de 17 ceros), más que suficiente para portar la información que demanda la variedad de proteínas que poseen los organismos vivos. En el ADN, por el contrario, no se encuentran más que cuatro bases nucleotídicas, G, C, A y T; a primera vista, un alfabeto de cuatro bases parece más restrictivo que el alfabeto proteico, aunque su alcance sea muy superior al código Morse, de dos letras. (Y recuérdese que podrían traducirse a código Morse las obras completas de Shakespeare.) Si tomáramos 20 bases, cinco de cada una de las cuatro variedades, dispondríamos de tantos elementos para combinar como antes, pero sólo podríamos disponerlos de 11×10^{8} maneras distintas, debido a la inevitable ocurrencia de repeticiones. En otras palabras, una cadena polipeptídica puede formar más de 2.000 millones de veces más combinaciones de aminoácidos que los mensajes nucleotídicos que puede contener una cadena de ADN *de la misma longitud*. ¿Y si la cadena de ADN fuese más larga? Duplicando el número de bases de la cadena se obtienen tantos mensajes cifrados como permite la cadena polipeptídica de 20 letras. No es esa restricción importante (de hecho, una molécula típica de ADN quintuplica la longitud de una proteína típica) y todo hace suponer que los mensajes redactados

en un código de cuatro letras, como las bases que se ensartan a lo largo de las cadenas de ADN, baste para portar toda la información que precisa el funcionamiento normal de los organismos vivos. Cual si se tratara de la lámpara de Aladino, de la clave genética puede incluso brotar Shakespeare.

La influencia ejercida por el libro de Schrödinger respondió a muchas razones. Apareció en el momento preciso, redactado con un lenguaje claro y el autor era uno de los físicos más respetados de su tiempo. Entre quienes, más tarde, rememoraron el impacto que causó la obra en sus vidas se cuentan Maurice Wilkins, que destacó la importancia de que «Schrödinger escribiera como físico»,[62] Salvador Luria, quien (junto con Delbrück) fundó un grupo dedicado al estudio de la naturaleza de la herencia por medio de fagos, Erwin Chargaff, que *sí* calculó el número de posibles secuencias de una cadena de nucleótidos y destacó la relación entre la escritura cifrada de Schrödinger y el ADN en un simposio celebrado en 1950,[63] Hermann Staudinger, el premio Nobel alemán que acuñó el término «macromolécula»,[64] y dos hombres, nuevos ambos en la investigación biológica a principios de la década de 1950: Francis Crick y James Watson.

LOS INVESTIGADORES

Francis Crick nació en Northampton, Inglaterra, en 1916. Tras licenciarse en física por el University College de Londres, en 1938, dio comienzo a los trabajos de investigación de su doctorado, que interrumpió el estallido de la guerra. De 1940 a 1947 trabajó para el Almirantazgo, en el desarrollo de radares y minas magnéticas; una bomba alemana destruyó el dispositivo experimental que había montado en los primeros estadios de su frustrada tesis pero, en todo caso, en 1947 los

---

62 Olby, página 247.

63 Olby, página 214.

64 Olby, páginas 19-29.

intereses de Crick se orientaban ya en una dirección distinta, hacia la interface entre biología y física. Se disparó su imaginación tras asistir a una conferencia de Pauling, en 1946, y, como hemos visto, la lectura del libro de Schrödinger le influyó también en su reorientación hacia el estudio de problemas biológicos. Etapa previa en su ruta de la física a la biología, trabajó en Cambridge durante dos años sobre el movimiento de las partículas magnéticas en las células, período que le permitió, además, informarse del tipo de estudios que se realizaban en esa universidad. Así, en 1949, contando ya 33 años. Crick se incorporó a la unidad del Consejo de Investigaciones Médicas del Cavendish, dirigida entonces por Perutz, en calidad de alumno de investigación y con el propósito de doctorarse por sus trabajos sobre el estudio de las proteínas mediante rayos X. Logró ese objetivo, y en 1953 defendió su tesis, que tituló «Polipéptidos y proteínas: estudios mediante rayos X»; sin embargo, poco antes de recibirse de doctor resolvió la estructura del ADN, junto con James Watson (seis años después de que Crick dejara la física por la biología y menos de cuatro años después de unirse al grupo de Perutz).

Crick se inició tarde en biología, pero la brillantez de sus logros superó con creces ese retraso. Watson, cuyo nombre irá siempre unido al de Crick en la historia de la ciencia, difícilmente podía diferir mucho del anterior. Nacido en Chicago en 1928, no cabe duda de que fue un niño prodigio; a los 15 años se le permitió el acceso a la universidad para estudiar zoología en un programa experimental. Se licenció en 1947, con sólo 19 años, trasladándose a la Universidad de Bloomington para preparar su doctorado sobre *Drosophila.* Pronto decidió, sin embargo, que habían tocado a su fin los grandes días de la genética de *Drosophila* y se centró en el estudio de los fagos, influido por la presencia, en la Universidad de Indiana, de otro europeo expatriado, Salvador Luria. Luria, nacido en Turin en 1912, se había familiarizado en París con las técnicas de estudio de los fagos, trasladándose a los Estados Unidos en 1940. Junto con Delbrück fundó un círculo de investigadores de diversas universidades y centros de investi-

gación norteamericanos que se autodenominó «el grupo de los fagos», dentro del cual se intercambiaban ideas sobre esa importante área de investigación. En los cursos de verano desarrollados anualmente en Cold Spring Harbor se reunían los miembros del grupo, lo que permitía la expansión de sus ideas a una amplia audiencia de visitantes, incluidos muchos y eminentes físicos. En Watson (también lector del *¿Qué es la vida?* por esos días) influyó poderosamente Luria, que le dirigió su tesis doctoral sobre «Las propiedades biológicas de bacteriófagos inactivados por rayos X». En 1950, ese joven impetuoso de 22 años recién doctorado se trasladó a Copenhagen, donde, durante cierto tiempo, trabajó con Ole Maaløe sobre un proyecto de marcaje de ADN de fago con fósforo radiactivo. Guardaban esos estudios una estrecha relación con los del experimento de la batidora Waring, también de marcaje de fagos, efectuado algo más tarde por Hershey (miembro numerario del grupo de los fagos) y Chase.[65]

Pero Watson no podía estar quieto. Habiendo logrado ya tanto en tan poco tiempo, y convencido del papel principal que le correspondía al ADN en cuanto molécula de la vida, parecía anhelar la obtención de más logros en un tiempo similar (Crick mostraba igual inquietud por recuperar el tiempo perdido). Su edad y formación justificaban ese afán; los investigadores de más edad, como Delbrück y Luria, o incluso Hershey, quizá persuadidos *intelectualmente* de la importancia del ADN por las pruebas recabadas, habían desarrollado su formación científica cuando «todos sabían» que los genes estaban compuestos por proteína. Sus corazones mandaron en ellos más que la cabeza. Watson empezó a investigar cuando se había producido ya el revolucionario descubrimiento de Avery y, como todo joven, ansiaba abrazar la nueva idea que daba vuelta a los conocimientos aceptados por la generación precedente. *Sabía* que el ADN era la molécula de la vida. En mayo de 1951 Watson asistió en Nápoles a una reunión donde

---

[65] Delbrück. Hershey y Luria compartieron el premio Nobel de fisiología y medicina de 1969 por sus diversas contribuciones al estudio de los bacteriófagos.

pudo escuchar las disertaciones de Maurice Wilkins sobre los estudios del ADN por medio de rayos X. Convencido de que el ADN era el material genético y de que el mayor descubrimiento que podía efectuarse en biología era la determinación de su estructura, Watson, que carecía de conocimiento alguno sobre las técnicas de difracción de rayos X, decidió que el método indicado para la resolución del misterio era precisamente ese. Optó por trasladarse a Cambridge, pues sabía de Perutz y de sus trabajos sobre la estructura de las macromoléculas; por carta pidió a Luria que moviera los hilos necesarios. La ayuda de Luria resultó decisiva, en primer lugar para persuadir al grupo del Cavendish de que dejaran espacio a Watson y, en segundo lugar, porque Watson disfrutaba en Europa de una beca Merck que sólo le permitía investigar en un área que hubiera aprobado la pertinente junta de concesión de becas. Las gestiones de Luria fructificaron sólo parcialmente. La junta, recelosa del súbito cambio de orientación del joven prodigio de 23 años, redujo su asignación de 3.000 a 2.000 dólares, y en vez de concluir en septiembre de 1952 lo haría en mayo.

Con todo y con ello, Watson se encontraba en Cambridge; gracias a Perutz se le alojó confortablemente en las habitaciones del Clare College, en calidad de alumno de investigación. «Preparar otro doctorado resultaba un disparate», afirma en su *The Double Helix*, «pero sólo valiéndome de ese ardid podía aspirar a una habitación en el *college*.»[66] En el Cavendish se le acomodó en la misma habitación que a Francis Crick, naciendo así una colaboración que habría de llevarles al premio Nobel. Sin embargo, nunca hubieran logrado ese galardón por sí solos. Ante todo debían disponer de los mejores datos sobre la difracción de rayos X por parte del ADN, es decir, los datos del grupo londinense de Wilkins, cuyas imágenes habían despertado el interés de Watson en Nápoles.

Las primeras imágenes de difracción de rayos X por ADN las había obtenido William Astbury, en 1938, pero se produjo

---

[66] *The Double Helix*, página 87.

un salto de una docena de años hasta que el grupo de Wilkins abordó de nuevo el tema a principios de la década de 1950. Wilkins nació en 1916, el mismo año que Francis Crick, pero en las antípodas, en Nueva Zelanda. Criado en Inglaterra desde los seis años de edad, se licenció por la Universidad de Cambridge en 1938. A diferencia de Crick, acabó el doctorado antes de la guerra (en 1940), durante la cual trabajó, primero, sobre radares y, luego, en el Proyecto Manhattan. En 1950 era ya director adjunto de la novel unidad de investigación biofísica que el Consejo británico de Investigaciones Médicas había montado en el King's College de Londres; ese mismo año el laboratorio de Rudolf Signer, en Berna, le obsequió con un poco de ADN muy puro. Recibió el ADN en forma de gel y, cuando Wilkins hurgó en él con una varilla de vidrio y la retiró, observó que «la acompañaba una delgadísima hebra de ADN, casi invisible, parecida a un hilo de telaraña».[67] La perfección de esas fibras venía a sugerir que sus moléculas se disponían de forma muy ordenada; Wilkins y su alumno de investigación Raymond Gosling adaptaron de inmediato su equipo de difracción de rayos X (ensamblado a partir de piezas de aparatos de radiografía que sobraron de la guerra) a la toma de imágenes de los patrones generados por esas fibras. Obtuvieron fotografías de calidad sorprendente, muy superiores a las de Astbury. Una de las razones de ese éxito fue que mantuvieron húmedas las fibras, mientras que Astbury había trabajado con una película seca de ADN (en sus aguas madres persistía el eco del descubrimiento que lograra Bernal con los cristales de proteína).

Las hermosas imágenes obtenidas con las fibras de ADN sugirieron a Wilkins, al compararlas con los diversos patrones de manchas que rendía la película seca, que lo que observaba era una transformación similar al cambio de las formas α y β de la queratina descrito por Astbury. El problema consistía ahora en interpretar los patrones de manchas en forma de

[67] Cita del discurso pronunciado por Wilkins con motivo de la recepción del premio Nobel, véase Portugal y Cohen, página 238.

estructura de la molécula de ADN. El modelo fundamental, que mostraba unas llamativas hileras de puntos a modo de brazos en cruz, sugería una disposición helicoidal, pero las pruebas no eran inequívocas; los investigadores se encontraban aún lejos de saber siquiera de qué tipo de hélice podría tratarse, ni de si podrían formarla un solo filamento o bien dos, o tres, enroscados entre sí. Si se trataba de una hélice, ¿cuál era la pendiente de la «escalera»?, ¿qué mantenía la forma de la molécula?, etcétera. En esos primeros estadios, Wilkins optó por el modelo de filamento único. Sin duda en el equipo del King's se echaba en falta experiencia a la hora de interpretar los modelos de difracción de rayos X. La aportó Rosalind Franklin.

Nacida en 1920, Franklin se licenció en fisicoquímica por Cambridge y trabajó luego sobre la estructura del carbón y de compuestos derivados del mismo. Desde 1947 trabajaba en el Laboratorio Central de los Servicios Químicos del Estado, de París; su obra en ese centro ayudó al establecimiento de la base de lo que hoy es la tecnología de las fibras de carbono. Experta en las técnicas de difracción de rayos X, no conocía, sin embargo, de las moléculas biológicas más que cualquier otro fisicoquímico. Pese a satisfacerle el trabajo que estaba desarrollando en París, consideró que había llegado el momento de retornar a Inglaterra (en parte por razones familiares); Charles Coulson, catedrático de química teórica del King's College, la puso en contacto con Randall. Venía a satisfacer exactamente las necesidades del grupo, al que se incorporó a principios de 1951 dando por sentado que se encargaría de los estudios sobre el ADN, en colaboración con Gosling. Quizá se tratara de un malentendido. Franklin murió ya y, por supuesto, el resto de participantes en esa historia defienden sus propias opiniones; no obstante, según parece Franklin creyó en principio que el ADN sería «su» proyecto y que Wilkins no estaba ya interesado en él. Al aclararse que sí le interesaba, y que su intención no era que Franklin ocupase un cargo de investigación de categoría comparable a la suya, sino algo así como un socio menor, surgió entre ellos cierta animosidad personal que no ayudó en nada al equipo del

King's a resolver el problema, y que quizá dejara el camino expedito a Watson y Crick. De mala gana, y presionado por Randalf, Wilkins accedió a ceder a Franklin el ADN enviado por Signer, para concentrarse él en una muestra proporcionada por Chargaff. No cabe duda de que su animosidad hacia Franklin no cedió al advertir que esa muestra ofrecía patrones de difracción de calidad inferior y que con ella se trabajaba peor.

Tampoco iba todo sobre ruedas en Cambridge, donde la fricción se registraba entre Crick y Bragg (situación potencialmente muy grave para un alumno de investigación de más de treinta años, que no había aún destacado en la ciencia, la de enfrentarse al jefe del laboratorio Cavendish). En su obra *The Double Helix*, relato subjetivo, especialmente injusto con Franklin, pero también autobiografía inestimable, Watson describe vívidamente que Bragg prohibió al menos en dos ocasiones que Crick trabajara sobre el ADN,[68] así como que Wilkins se aliviaba de su conflicto con Franklin charlando sobre el ADN con su viejo amigo Crick y con Watson, amén de otras tribulaciones de la investigación sobre la doble hélice desarrollada a principios de la década de 1950. El que podría ser el punto de vista de Franklin (que murió de cáncer en 1958) lo expone Anne Sayre en *Rosalind Franklin and DNA*, obra que deberían leer todos los que conocen el relato de Watson. *The Eighth Day of Creation*, de Judson, es más completo, y casi tan ameno como Watson, mientras que *The Path to the Double Helix*, de Olby, ofrece el mayor volumen de

---

[68] Esa sorprendente orden se apoyaba en razones fundamentadas. En los años de postguerra, los fondos destinados en Gran Bretaña a la investigación fundamental eran muy escasos y tanto el grupo de Perutz, del Cavendish, como la unidad de biofísica de Randall, del King's College, los recibían de la misma organización, el Consejo británico de Investigaciones Médicas. Había que evitar una duplicación de esfuerzos que pudiera representar el despilfarro de tan limitados recursos, y tampoco carecía la biología molecular de otros problemas de suficiente interés. De ahí nació el acuerdo de caballeros entre el Cavendish y el King's College que, en lo que se refiere al ADN, otorgaba explícitamente la prioridad al equipo del King's. El problema es que ni Watson, en particular, ni Crick, en menor medida, eran caballeros.

información ponderada. He escogido algunos hechos especialmente destacados.

La actividad que se desarrollaba en Cambridge y en el King s de Londres derivaba del amplio interés despertado por las biomoléculas. Kendrew y Perutz se encontraban en el momento álgido de sus estudios sobre las proteínas; la publicación de los ocho trabajos de Pauling y Corey sobre la hélice alfa, en abril de 1951, suscitó gran interés entre quienes investigaban la estructura de las moléculas biológicas, amén de asegurar que se considerara la hélice entre los posibles modelos de cualquier molécula que se sometiera a estudio.[69] El propio Pauling efectuó un intento, caprichoso para lo que de él cabía esperar, de explicar el ADN por medio de una triple hélice, lo que, según parece, angustió a Watson, quien respetaba profundamente la capacidad de Pauling y temió estar a punto de perder, junto con Crick, la cabecera de lo que él entendía como una carrera (aun cuando, en realidad, nadie más parece haber tenido conciencia de esa competencia); Pauling se encontraba en desventaja, pues no disponía para su trabajo más que de las viejas fotografías de Astbury.

La influencia de Pauling sobre Watson, en particular, no se limitaba en modo alguno a la noción de hélice alfa. Comenta Watson que la obra de Pauling *The Nature of the Chemical Bond* les resultaba imprescindible a él y a Crick; constituía su principal fuente de información sobre los tamaños y formas de las moléculas que forman las subunidades del ADN. No menos importante era la confianza depositada por Watson en el método de elaboración de modelos de Pauling. Mientras que el enfoque de Franklin era de índole analítica, se medían los ángulos e intensidades de los patrones de difracción y se intentaba interpretarlos por medio de longitudes de enlace y otras características valiéndose de la aplicación de un

---

[69] Por el contrario, el anuncio de los resultados del experimento de Hershey y Chase no ejerció especial impacto en el equipo de Cambridge. Watson no necesitaba que le convencieran de que el ADN era la molécula de la vida. A lo sumo, los resultados de la batidora Waring sólo constituían para él la guinda que coronaba el pastel de Avery.

detallado análisis matemático, Watson se esforzaba en encajar las piezas como si se tratara de un rompecabezas, y «predecir» a partir de ahí el patrón de difracción que le habría de corresponder, ajustando el modelo hasta que encajara con el patrón observado.

Por tanto, Watson aportó al trabajo conjunto con Crick un enfoque característico de ese tipo de problemas, heredado directamente de la escuela de Pauling. No aportó, en cambio, grandes conocimientos sobre las nociones bioquímicas necesarias para la comprensión del ADN. Crick dominaba los ardides matemáticos que exigía la interpretación de los patrones de difracción (el principal de los cuales se conoce por transformación de Fourier), pero carecía de la estrecha familiaridad con los conceptos químicos que le permitía a Pauling adivinar de inmediato dónde residía el núcleo de ese tipo de problemas. El factor que más les favorecía era que podía aprovechar cada uno las ideas del otro, desmenuzarlas en añicos y reconstruirlas según conviniera. De eso, por supuesto, carecían manifiestamente Wilkins y Franklin, que trabajaban en el mismo edificio londinense pero apenas se hablaban.

EN LA PISTA

Nada más llegar Franklin al King's, a principios de 1951, tuvo que dedicarse a montar un laboratorio de difracción de rayos X que reuniera las debidas condiciones. El equipo construido con piezas de repuesto que utilizaron el año anterior Wilkins y Gosling se había fundido tiempo atrás; ocho meses le costó poner a punto el nuevo aparato. No obstante, en noviembre había obtenido ya la pareja muy buenos resultados, suficientes para dar una conferencia en el King's (en realidad un coloquio) sobre los progresos realizados hasta entonces. Los apuntes de la charla, que se han conservado junto al resto de sus papeles, señalan claramente que en esa reunión Franklin insistió en centrar la atención sobre los indicios, derivados del patrón de difracción, de que las moléculas de ADN eran helicoidales y de que la probable estructura de la hélice situa-

ba el esqueleto de azúcar y fosfato en el exterior y las bases en la porción interna. Watson asistió a la charla, pero sin tomar anotaciones y, a juzgar por lo que sostiene en *The Double Helix*, lo que mejor recordaba del coloquio era el poco entusiasmo que mostró el personal del King's por la elaboración de modelos. De vuelta a Cambridge, a lo que parece sin haber aprehendido las importantes indicaciones de que la estructura del ADN era una hélice con el esqueleto en el exterior, no pudo informar a Crick sobre lo oído en la charla más que de forma vaga e incompleta. Fundados en ese malentendido, Crick y Watson obraron precipitadamente y elaboraron un modelo helicoidal de tres hebras en el que el esqueleto de grupos fosfato se situaba en el centro de la estructura. De inmediato la pareja informó de su «éxito» a Wilkins, quien llevó a Franklin, Gosling y otros dos colegas a Cambridge a que lo vieran. El modelo, sin embargo, resultaba irremediablemente inconsistente con los datos de rayos X; entre otros detalles, Watson se había equivocado en un factor de diez en el cálculo de la cantidad de agua de la estructura. No vieron ninguna gracia en ello Franklin ni Gosling, quienes expresaron a Watson y Crick con claridad meridiana lo que les parecía el modelo. Por primera vez relativamente abatidos, la pareja cedió en su obsesión por el ADN durante los primeros meses de 1952, dedicándose Crick a su trabajo «oficial» sobre proteínas y emprendiendo Watson un estudio sobre el virus del mosaico del tabaco.

No por ello dejaron de especular sobre la naturaleza del ADN; de hecho, el origen del logro principal de la saga Watson-Crick se descubre, en retrospectiva, como un hecho casual surgido de una conversación entre Crick y John Griffith (el sobrino de Frederick Griffith), matemático que a la sazón trabajaba en Cambridge. Se desarrolló la conversación en junio de 1952, al salir ambos de una conferencia dictada en el Cavendish por el astrónomo Thomas Gold. Gold había presentado la teoría que interpretaba el universo como un estado estacionario, según la cual, el universo no sólo presenta el mismo aspecto general a un observador *dondequiera* que se halle, sino que muestra también el mismo estado general en

cualquier *momento*. Hoy se ha abandonado ya esa visión, pero en la década de 1950 constituía una seria contrincante en los debates cosmológicos; a esa noción de un universo constante en el tiempo y el espacio se le dio el título, más bien extravagante, de principio cosmológico perfecto. En la ociosa discusión de si existía un principio biológico perfecto, Crick y Griffith decidieron que el candidato adecuado sería el mecanismo por el cual el gen pudiera copiarse a sí mismo, se autorreplicara.

Crick propuso que en esa replicación debían participar las bases nucleotídicas de la molécula de ADN. Su idea era que esos grupos moleculares planos debían apilarse unos sobre otros, imbricándose cual si fueran dos mazos de cartas al barajarlos, lo cual mantendría unidas las diversas cadenas de ADN, propuso a Griffith que dilucidara qué bases se atraían mutuamente y podían constituir una estructura estable. Poco después, en otra conversación igualmente casual, Griffith mencionó que, en efecto, había descubierto que las bases se apareaban de forma específica. La adenina atraía a la timina y, la guanina, a la citosina. Crick advirtió de inmediato su posible importancia para la replicación. Sea un par de moléculas de CT y otro de AG; si se separan las parejas, la C libre se apareará con otra T, la T libre con otra C, etcétera, con lo que, en última instancia, se tendrán dos juegos de CT y dos de AG. De repetirse ese proceso a todo lo largo de la cadena de ADN se advierte de inmediato un posible mecanismo de replicación del ADN.

Sin embargo, teniendo casi al alcance de la mano el galardón que tanto anhelaban, Crick y Watson desaprovecharon su primera ocasión de entrar en la gloria. Crick no advirtió que los cálculos de Griffith se referían al caso de orientarse las purinas y pirimidinas arista con arista, no apiladas, ni tampoco que en la atracción entre bases complementarias participaban enlaces de hidrógeno. Griffith ya había trabajado en esa línea, pero era aún un miembro joven de la hermandad de Cambridge, un licenciado en matemáticas que, tras cambiar de rumbo, cursaba entonces la carrera de bioquímica. Demasiado reticente a propagar sus propias ideas sobre temas de

biología, éstas, en gran medida precursoras de la moderna interpretación de la doble hélice, quedaron sin publicar. Tampoco comprendió entonces Crick que el apareamiento de A con G y C con T explicaba de inmediato las reglas de Chargaff. Sostiene Watson que mencionó esas reglas a Crick, pero debió olvidarlas. El hecho es que cuando Chargaff explicó las proporciones de 1 a 1, hallándose de visita en el Cavendish en julio de 1952, donde Kendrew le presentó a Crick, la conmoción fue notable:

> «¿Qué es eso?», dije, a lo que me respondió: «Bueno, todo se ha publicado.» Por supuesto no había leído yo esa bibliografía y, por tanto, lo ignoraba. Me lo explicó entonces, y el efecto fue electrizante. Por eso lo recuerdo. De repente pensé: «¿Por qué, Dios mío, si se produce un apareamiento complementario, hay que limitarse a la proporción de 1 a 1?» Había olvidado yo entonces lo que me explicó Griffith. No recordaba los nombres de las bases. Fui a ver a Griffith y le pregunté de qué bases se trataba, y tomé nota de ellas. Para entonces había olvidado ya lo que me dijo Chargaff, de modo que tuve que volver y consultar la bibliografía Para mi sorpresa, los pares que mencionaba Griffith eran los mismos que había citado Chargaff.[70]

Así se ganan algunos premios Nobel.

Sin embargo, aun disponiendo ya de todas esas pruebas, Watson y Crick no intentaron de inmediato la elaboración del modelo definitivo de ADN. En aquellos tiempos, cuenta Crick, «podíamos permitimos gestar una bonita idea como aquella y dejar, sin más, que esperara un año. Y explicárselo a nuestros amigos y que nadie más se *enterara*»[71] En gran medida pudieron permitirse ese lujo porque, en aquellos días, Franklin descartó el modelo helicoidal de ADN y se adentró en un callejón sin salida. Sus logros en la vertiente práctica

---

[70] En todos los relatos se recoge, entero, el episodio de Griffith. El de Olby es el más completo, y esta cita de Crick aparece en la página 388 de *The Path to the Double Helix*; forma parte de una entrevista, más larga, concedida por Olby en 1968.

[71] Crick, según Judson, página 144

habían sido enormes: obtuvo patrones de difracción de rayos X mejores aún y distinguió claramente las dos formas de ADN, denominadas A y B,[72] pero probablemente necesitara campo libre donde enderezar sus nociones teóricas. Según parece, debió desencauzarse temporalmente al intentar en primer lugar la determinación de la estructura de la forma de ADN que mostraba el patrón helicoidal con menos claridad. Cualesquiera que fuesen sus razones, a principios de 1953 el asunto entró súbitamente en ebullición, desarrollándose luego los acontecimientos con inusitada velocidad.

LA DOBLE HÉLICE

En diciembre de 1952 ese lujoso retraso parecía haber sido fatal para las ambiciones del equipo de Cambridge. Peter Pauling, el hijo de Linus, estudiaba en el Cavendish, profesándole Watson gran amistad. Recibió una carta de su padre donde le mencionaba que, junto con Corey, había resuelto una estructura del ADN. En enero de 1953 Peter recibió copia del artículo, que tenía prevista su aparición en el número de febrero de *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Con el corazón encogido, Watson y Crick vieron que el modelo propuesto era una triple hélice cuyo esqueleto molecular de grupos fosfato discurría por el interior. En primera instancia les pareció que, después de todo, no habían ido tan desencaminados. Luego, para su sorpresa, advirtieron que Pauling y Corey habían cometido un desatino de magnitud comparable al disparate de Watson, que con tanto desdén señalaron Franklin y Gosling cuando Watson y Crick presentaron su

---

[72] Esos logros quizá se debieron en parte a que disponía de mejor material de trabajo. Ralph Barclay, de Colorado, señaló recientemente que mandó a Wilkins ADN preparado por él mismo, y que ese ADN pasó a Franklin: para obtenerlo se había servido de «un método de aislamiento que rindió un producto lo suficientemente limpio y puro para que Franklin obtuviera aquellos patrones de difracción tan hermosos y bien definidos... según he sabido, sin aquel ADN no hubieran podido lograrse tales imágenes en aquella época». (*New Scientist*. 8 de marzo de 1984. página 47.)

modelo tricatenario al grupo del King's. Sorprendidos por ese error, impropio de tal personalidad, decidieron aprovechar esa última oportunidad e intentar la resolución de la estructura correcta antes de que se le señalara la equivocación a Pauling y volviera a la batalla. Calcularon que no les quedaban más que seis semanas para lograrlo; la febril actividad en que se sumieron constituye el núcleo de la interpretación competitiva que da Watson al descubrimiento de la doble hélice. Quienes en verdad tuvieron el éxito en sus manos durante las semanas siguientes fueron Franklin y Gosling. Irónicamente, si Peter Pauling no hubiera estado en Cambridge, y si Watson y Crick no hubieran leído el artículo del *Proceedings* hasta la llegada a Inglaterra de los primeros ejemplares, en marzo de 1953, la interpretación, correcta, de Franklin de que la estructura del ADN era una doble hélice probablemente estaría a punto de publicarse en alguna revista del tipo de *Nature* antes de que el equipo de Cambridge pudiera ponerse en marcha.

A los pocos días de recibir la copia del artículo de Pauling, Watson la llevó a Londres para mostrársela a Wilkins y Franklin. Según Watson (*The Double Helix*, página 96), su presencia en el laboratorio de la investigadora y la mención de las hélices encolerizó a Franklin de tal manera que hubo de acudir a protegerse en Wilkins. En la conversación subsiguiente Wilkins habló a Watson de las mejores imágenes del ADN obtenidas hasta entonces, la denominada forma B, o húmeda. Más aún, le dio a Watson una copia de una de las fotografías tomadas por Franklin (una clara violación del protocolo, especialmente si se considera lo tenso de las relaciones del propio Wilkins con Franklin). «Nada más ver la fotografía,» cuenta Watson (página 98) «me quedé con la boca abierta y se me disparó el pulso. El patrón era increíblemente más simple que los obtenidos hasta entonces... la cruz negra de reflexiones que dominaba la imagen sólo podía deberse a una estructura helicoidal.» No se le podía haber pasado por alto a una cristalógrafa de la experiencia de Franklin. A todas luces la forma B era una hélice, y sus imágenes resultaban relativamente sencillas. La forma A, por el contrario, daba fotografías mucho más complejas, de interpretación más

laboriosa, pero que, en potencia, contenían más información. Resulta natural que Franklin se centrara en la forma A, tanto como que Watson, constructor de modelos al que le interesaba una solución rápida, brincara (proverbialmente) dando gritos de alegría ante las «nuevas» imágenes de la forma B. Poco se imaginaba que el patrón que le daba Wilkins lo había obtenido Franklin en mayo de 1952. Por añadidura, Watson se llevó a Cambridge la noticia de que los datos de rayos X y las mediciones de densidad se ajustaban a la hipótesis de que el ADN era una doble cadena, precisamente la estructura que requería la autorreplicación complementaria. Era el 30 de enero de 1953, un viernes.

De vuelta en Cambridge, la semana siguiente empezó con diligencia la construcción del modelo. Watson fabricó las piezas valiéndose de modelos a escala de los diversos componentes del ADN elaborados en el taller del Cavendish,[73] mientras que Crick iba señalando las deficiencias. Con ceguera casi terca ante la importancia de las reglas de Chargaff y los cálculos de Griffith, en primera instancia Watson pretendió ensamblar otra vez una estructura (en esta ocasión *doble* hélice) en la que los esqueletos de las moléculas discurrían por el interior y las bases se proyectaban al exterior; sólo al fracasar en su intento de que encajaran los nuevos datos de rayos X[74] intentó, casi a desgana, la inversión del modelo, de modo que el armazón avanzara por fuera y las bases se proyectaran hacia el centro. Debían entonces encajar las bases con extremada precisión, cual si se tratara de un rompecabezas tridimensional. Casi evitando a sabiendas la solución correcta,

---

[73] Para ello necesitaban, por supuesto, que Bragg aprobara los trabajos sobre el ADN. El artículo de Pauling resultó decisivo al efecto. Quedaba descartada oficialmente toda competencia con el King's, pero a Bragg le encantaba que el Cavendish pudiera vencer a Pauling en esta ocasión. Al cabo de los años resonaba el anterior triunfo de Pauling sobre Bragg.

[74] Por supuesto, los datos del King’s no sólo informaban a Watson y Crick de que la naturaleza fundamental de la molécula de ADN era la de una doble hélice, sino que las observaciones de Franklin fijaban también el diámetro de la molécula, el ángulo de inclinación del «filete» de la rosca helicoidal y otros parámetros.

intentaron que las bases encajaran con otras de su mismo tipo (A con A, C con C, etcétera). Era ya el 20 de febrero y habían transcurrido tres semanas del plazo de seis que Watson había previsto para batir, a Pauling. Curiosamente, les salvó de más retrasos un científico que se hallaba de visita en Cambridge, el americano Jerry Donohue, antiguo colega de Pauling y experto en enlaces de hidrógeno.

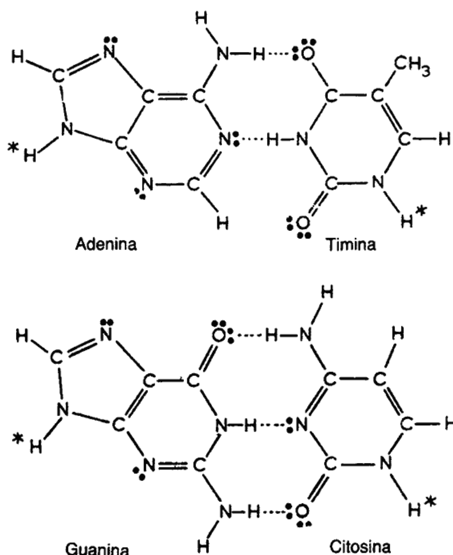


Figura 7.5 El establecimiento de puentes de hidrógeno entre A y T, y entre G y C muestra una precisión comparable a la que se da entre los conectores de dos o tres patas con sus correspondientes bases.

Los átomos de hidrógeno situados en la porción externa de las moléculas orgánicas, por ejemplo las bases nucleotídicas, no siempre pueden asignarse con total seguridad a posiciones específicas. Igual que un enlace puede ser simple o doble, o presentar características de ambos y ser, de hecho, un enlace 1,5, también los núcleos de hidrógeno (los protones) pueden cambiar de posición, «perteneciendo» quizás a un átomo de oxígeno del margen de un anillo bencénico o prefiriendo quizá situarse junto a un átomo de nitrógeno, por ejemplo. Se

vio algo parecido en el capítulo cinco a propósito de la resonancia y los enlaces híbridos.

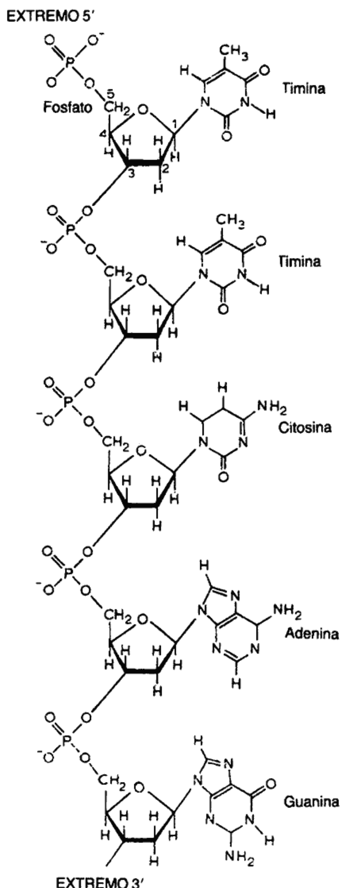


Figura 7.6 Parte de un filamento de ADN. Se muestran las bases, unidas a los azúcares del esqueleto de la cadena. (Adaptado, con permiso, de la figura 14.10 de *Biology*, de Helena Curtis, publicado por Worth, Nueva York.

La posición exacta que deba darse a los protones exteriores al dibujar la geometría de una molécula o un grupo, como la timina o la guanina (o al fabricar modelos de cartulina) depende de la interpretación mecánico-cuántica detallada de la estructura. Aun cuando los libros de texto de uso común habían llevado a Watson y Crick a adoptar la forma de esas

dos bases conocida por tautómeros cetónicos, Donohue sabía que lo más probable era que se encontraran en la forma alternativa, la enólica, mucho más adecuada al establecimiento de enlaces de hidrógeno. Les llevó otra semana que el mensaje calara a fondo. Por fin, jugando con los recortes de cartulina que representaban las cuatro bases nucleotídicas. Watson advirtió que el par adenina-timina sostenido por dos enlaces de hidrógeno presentaba la misma forma que el par guanina-citosina sostenido por dos o más puentes de hidrógeno (Pauling y Corey demostrarían más tarde que son tres los enlaces de hidrógeno que se establecen entre esas dos bases). Donohue les confirmó que esas estructuras resultaban razonables:

> Mi moral se disparó como un cohete, pues sospechaba que por fin habíamos hallado la solución... las exigencias del establecimiento de enlaces de hidrógeno significaban que la adenina se aparearía siempre con la timina, mientras que la guanina sólo podría hacerlo con la citosina. De repente, las reglas de Chargaff sobresalían como una consecuencia de la estructura bicatenaria helicoidal del ADN. Es más, ese tipo de doble hélice sugería un esquema de replicación mucho más satisfactorio que el apareamiento entre bases iguales que yo había considerado brevemente. El apareamiento fijo de adenina con timina y de guanina con citosina hacía mutuamente complementarias las dos cadenas de la hélice. Dada la secuencia de una cadena, automáticamente quedaba determinada la de su compañera. Resultaba ahora muy sencillo imaginar el procedimiento teórico por el cual una cadena actuaba de molde para la síntesis de otra cuya secuencia fuera complementaria.[75]

---

[75] Watson. *The Double Helix*, páginas 114 y 115. Sorprende la afirmación, más de medio año después de las conversaciones de Crick con Griffith y el propio Chargaff, de que «De repente, las reglas de Chargaff sobresalían», y quizá desmienta la idea de que Watson y Crick habían reconocido ya la necesidad de que las hebras fueran complementarias, reservándose complacidos esa conclusión en vez de compartirla con los demás.

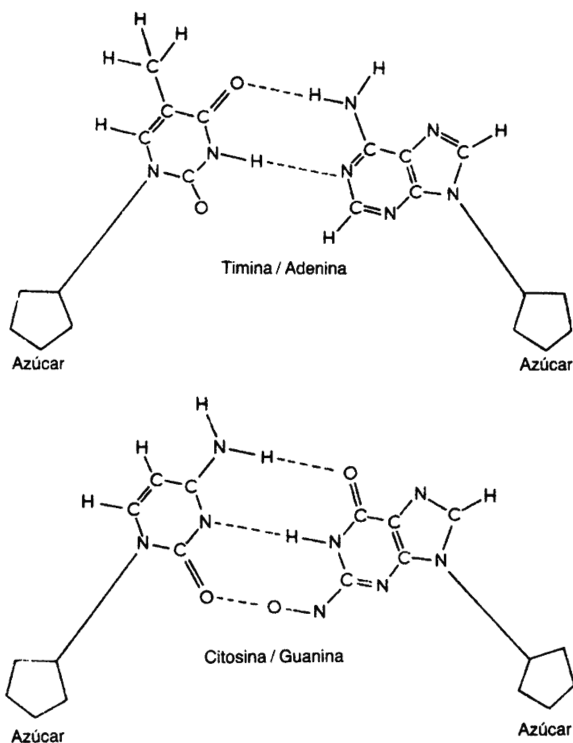


Figura 7.7 Al unirse por medio de enlaces de hidrógeno los filamentos complementarios de la molécula de ADN, el puente tendido entre T y A posee exactamente la misma forma que el que une C con G.

Watson y Crick elaboraron entonces su famoso modelo del ADN: una hélice formada por dos cadenas complementarias; el mecanismo del que se sirven los genes para copiarse a sí mismos respondería precisamente a esa naturaleza de las hebras. Durante la primera semana de marzo se construyó un modelo exacto con piezas de metal del taller del Cavendish, fabricadas de forma que correspondieran a las versiones mecánico-cuánticas correctas de las moléculas y dispuestas de modo que se ajustaran a las posiciones y ángulos indicados por los datos de rayos X, que llevaban implícita la helicidad y

la naturaleza bicatenaria de la molécula. La contribución fundamental del equipo del Cavendish fue la noción del apareamiento entre las bases, que mantenía unidas las hebras.

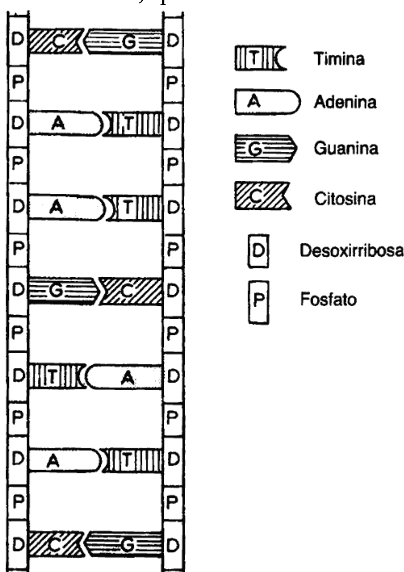


Figura 7.8 La coincidencia exacta de las bases permite la reunión de los dos filamentos complementarios de ADN, mostrados aquí de forma más esquemática. Dado que A sólo se aparea con T, y G sólo con C, el orden que sigan las bases en una cadena determina el de la otra.

La coincidencia exacta entre la estructura obtenida y las pruebas arrojadas por la difracción de rayos X resultó decisiva a la hora de juzgar la verosimilitud de esa brillante deducción. Por supuesto, los datos de difracción se apoyaban en las leyes de la física cuántica y sólo podían interpretarse desde una perspectiva cuántica del mundo de los átomos y las moléculas. No obstante, las raíces de la brillante deducción lograda por Watson y Crick (con cierta ayuda por parte de Donohue, Griffith y Chargaff) profundizaban más en la física cuántica. Se apoyaban en las formas reales de las bases unidas al esqueleto de azúcar y fosfato de la molécula de ADN, formas que sólo podían interpretarse en términos mecánico-cuánticos,

siguiendo las orientaciones establecidas en un principio por Pauling. Y aun confiriendo a los modelos las formas que les correspondían, resulta que los enlaces entre A y T y entre C y G son puentes de hidrógeno, elementos propios del comportamiento cuántico de la materia.

Como se advierte incluso en este breve esbozo de los hechos, en realidad Crick y Watson no podían considerarse expertos en ninguna de las áreas científicas reunidas para ofrecer la imagen de la doble hélice. Donohue sabía más sobre formas moleculares y el establecimiento de enlaces de hidrógeno; Franklin era mejor cristalógrafa; Chargaff entendía la relación que guardaban las bases entre sí, etcétera. Pero la aportación de Watson, en particular, fue esa capacidad de captar la perspectiva general, de tomar lo necesario de las diversas disciplinas, especializadas, y construir algo nuevo, superior a la suma de las partes, que no logró percibir ninguno de los especialistas, a los que los árboles no dejaban ver el bosque.

La aportación de Crick y Watson fue original, importante y suficiente para inscribir para siempre sus nombres en los anales de la fama científica. Resulta hoy evidente, al volver la vista atrás, lo mucho que debieron a los datos del King's, como tampoco cabe hoy duda alguna (y probablemente tampoco entonces) del procedimiento que debían haber seguido a la hora de publicar sus conclusiones. Sugiere el protocolo científico en esas circunstancias (cuando un equipo de teóricos se ha valido de datos experimentales no publicados aún para llegar a ciertas conclusiones) que lo correcto es acordar algún tipo de publicación conjunta. En esa situación, el procedimiento más lógico a seguir hubiera sido que Crick y Watson se pusieran en contacto con Wilkins y Franklin para informarles de las buenas nuevas y se preparara un artículo conjunto en el que constaran los cuatro nombres y se comunicara al mundo que, en primer lugar, los datos ofrecidos por los rayos X demostraban que el ADN era una doble hélice y, en segundo lugar, que una nueva teoría del apareamiento entre bases explicaba cómo se mantenía la unidad de la hélice y cómo se replicaba ésta. En ese artículo habría recibido men-

ción, en la relación de agradecimientos, el modesto alumno, Gosling. La alternativa más obvia hubiera sido que aparecieran dos artículos en el mismo número de la revista, uno de Wilkins y Franklin presentando los datos de rayos X. seguido de otro de Watson y Crick donde los interpretaran. Pero la ansiedad del equipo de Cambridge, unida a la antipatía que se tenían Wilkins y Franklin, se tradujeron en una curiosa serie de artículos en la revista *Nature.*

FRANKLIN ROZÓ EL ÉXITO

El sábado 7 de marzo de 1953 se completó el modelo del ADN. El lunes siguiente Crick recibió una carta de Wilkins donde le informaba de que Franklin abandonaba el King's para trabajar con el equipo de Bernal, del Birkbeck College, y de que «puesto que disponemos ya de gran parte de los datos tridimensionales[76]» esperaba resolver en breve la estructura del ADN. La «carrera», en efecto, había sido apretada, pero Wilkins no valoró de inmediato hasta qué punto. Durante la segunda semana de marzo las noticias del gran descubrimiento se dispersaron, por transmisión oral, por todo Cambridge y, por carta, a investigadores como Delbrück y Pauling; antes del fin de semana se había preparado el borrador de una breve colaboración en *Nature,* del que se mandó copia al King’s. Wilkins fue magnánimo. «Creo que sois un par de viejos picaros.» les contestó el 18 de marzo, nada más ver el borrador, «pero de nada sirve la queja; creo que se trata de una idea muy atractiva y poco importa quién demonios haya dado con ella.»[77] A continuación sugería que él mismo y sus colegas podrían publicar en *Nature* una breve nota junto a la de Watson y Crick, «que mostrara el caso general de helicidad», y justo al final de la carta mencionaba que Franklin y Gosling también habían llegado a ciertas conclusiones antes de cono-

---

[76] Carta fechada el 7 de marzo; citado, por ejemplo, por Olby, página 414.

[77] Véase Olby, páginas 417 y 418.

cer el modelo de Watson y Crick, «y lo tienen todo ya por escrito... de modo que, al menos tres artículos en *Nature*».

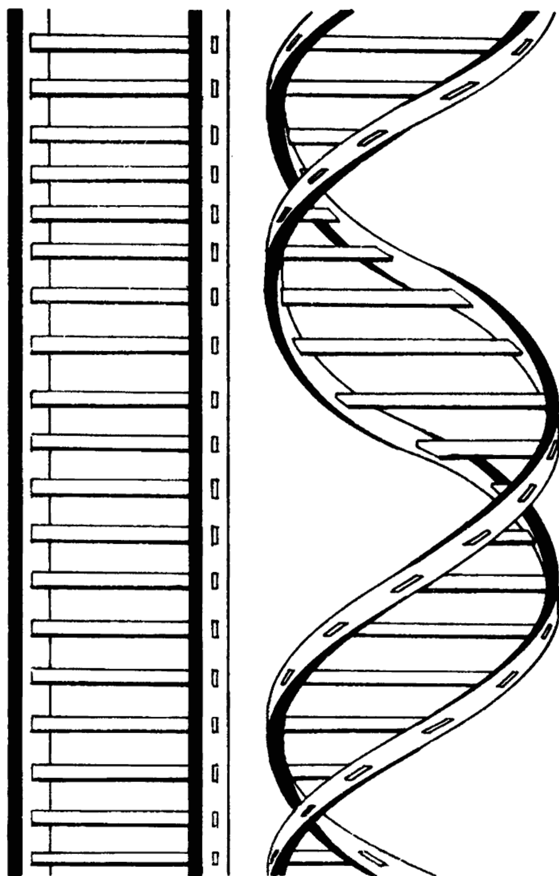


Figura 7.9 De hecho, los dos filamentos de ADN se enrollan en una hélice bicatenaria.

Los tres artículos aparecieron en la edición del 25 de abril de 1953 de *Nature.* La primera curiosidad es que el de Watson y Crick precedía a los demás; se presentaba antes la teoría que los datos experimentales que explicaba. Pero esa peculia-

ridad la justifican el resto de curiosidades del artículo, que muestra el modelo como si se hubiera inspirado en las reglas de Chargaff, afirma que los datos de rayos X publicados (los de Astbury y de Wilkins) no eran adecuados para someter a ensayo el modelo (de lo que cabe deducir que brotó, en un golpe de inspiración, de los conocimientos básicos de química de Watson y Crick, y no de datos precisos obtenidos por difracción de rayos X), y remite a los artículos que le siguen a quien le interesen «ensayos» más rigurosos del modelo (cuando en realidad éste se elaboró *valiéndose* de los datos del King's). La colaboración siguiente, obra de Wilkins, A. R. Stokes y H. R. Wilson, presentaba las pruebas generales, obtenidas por rayos X, en favor de la estructura helicoidal del ADN; el tercero, firmado por Franklin y Gosling, mostraba la decisiva fotografía del patrón de difracción del ADN de tipo B y confirmaba la validez del modelo de Watson y Crick. Nadie hubiera imaginado, a la vista de esa presentación, que en realidad aquella fotografía había inspirado el ataque final del problema por parte de Watson.

Nunca supo Franklin hasta qué punto se habían apoyado Watson y Crick en sus datos. Hasta 1969, tras la publicación de *The Double Helix*, no valoraron Watson ni Crick lo cerca que había estado Franklin de resolver el misterio. El artículo que acompañó en *Nature* al de la pareja, donde Franklin confirmaba el modelo, sólo difería ligeramente del borrador que había visto Wilkins *antes* de recibir la prueba del artículo de Watson y Crick. Se descubrió entre los papeles de Franklin ese borrador, fechado el 17 de marzo de 1953, a raíz del interés suscitado por la publicación de la obra de Watson. Se detallaba en él la estructura en doble hélice del ADN, si bien, por supuesto, no contenía la noción del apareamiento de las bases; de haberse publicado en su forma original en la primavera de 1953, y si Watson y Crick no hubieran tenido la suerte de que Donohue les informara acerca de las formas tautoméricas de las bases, sin duda hubiera ejercido un impacto decisivo sobre la biología molecular, y el asunto entero se

hubiera desarrollado de manera más lógica.[78] Quizás ayude a valorar como se merece la obra de Franklin el recordar que la estructura que proponía, concluida en marzo de 1953, se acercaba bastante más a la verdadera que la sugerida por Linus Pauling aproximadamente en esa misma época.

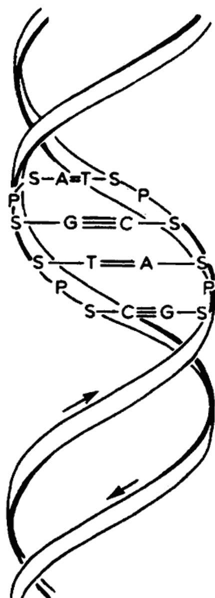


Figura 7.10 Primer plano de parte de una doble hélice de ADN.

Aun así, quienes a título póstumo salen en defensa de Franklin en este asunto deberían recordar que nunca creyó necesario proseguir el caso por su cuenta. El artículo que redactó con Gosling, en borrador el 17 de marzo y modificado luego para incorporar el modelo de Watson y Crick, se diseñó a modo de despedida, tanto del ADN como del King’s College. Le ilusionaba dejar el King's por la atmósfera más amigable (en lo que a ella le atañía) del Birkbeck y le llenó de satisfacción dar la espalda a los trabajos sobre el ADN, que había asociado al ambiente del King's, incompatible para ella.

---

[78] Véase Sayre, páginas 163 y 164.

Cuenta Watson que su «inmediata aceptación de nuestro modelo me asombró en un principio»,[79] sin advertir que Franklin y Gosling se hallaban a medio camino de ese mismo modelo y sin valorar lo feliz que la hacía abandonar el King's, lo que por sí solo debía haberla puesto ya de buen humor. Su anterior «hostilidad no disimulada» se había trucado por una «conversación entre iguales»; discutió sus datos con Crick con «evidente placer». «Por primera vez pudo ver [Watson] cuán fundamentada estaba la afirmación de Franklin de que el esqueleto de azúcar y fosfato se encontraba en la porción exterior de la molécula. La inflexible posición que al respecto había mantenido anteriormente era reflejo de un quehacer científico de primer orden.»

La verdadera tragedia de Franklin, en efecto, no fue otra que morir joven. Pues no cabe la menor duda de que un Comité Nobel suficientemente informado y flexible en su interpretación de las reglas como el que otorgó en 1962 el galardón de fisiología y medicina conjuntamente a Crick, Watson y Wilkins, concediendo ese mismo año el de química a Kendrew y Perutz por sus trabajos sobre proteínas, hubiera hallado sitio para Franklin, aun cuando el compartir el premio por cuatro personas hubiese creado un precedente. Sin embargo, una de las reglas inflexibles del galardón es que sólo se otorga a los vivos.

LA PRUEBA DE LA ULTRACENTRIFUGA

En la primavera de 1953 las pruebas en favor de la hipótesis de la doble hélice eran abrumadoras. Pocos biólogos moleculares cuestionaban la exactitud del modelo; la publicación de la idea de Watson y Crick, primero en *Nature* y luego, con más detalle, en otros lugares, animó en muchos científicos la investigación de la naturaleza del código genético y del misterioso procedimiento por el cual se desenredan y replican durante la división celular las largas hélices bicatenarias que

---

[79] Las citas de este párrafo proceden de *The Double Helix*. página 124.

componen el material genético de los cromosomas, así como aquel otro por el cual logran transmitir los mensajes a la célula para que elabore proteínas. En sí mismo, el descubrimiento de que la molécula de la vida era una doble hélice constituyó, para la biología molecular, un principio, no una meta final. Sin embargo, antes de abordar el nuevo universo de conocimiento que ha sucedido al descubrimiento de la doble hélice, redondearemos el tema exponiendo el ensayo por medio del cual se *demostró* la naturaleza de su replicación. La doble hélice cautivó la imaginación de los biólogos moleculares en 1953, pese a lo cual se tardó cuatro años en lograr la prueba experimental de la naturaleza de esa molécula autorreplicante.

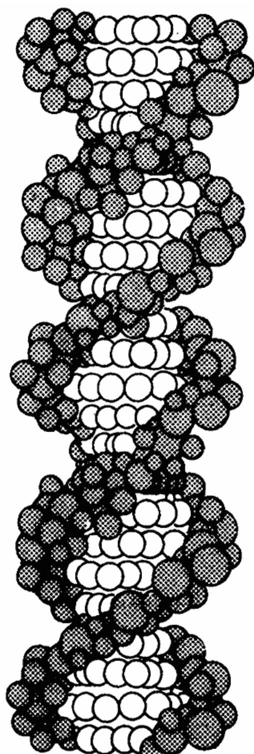


Figura 7.11 Modelo tridimensional del ADN.

Dos características sobresalen en el modelo de doble hélice propuesto por Watson y Crick para el ADN. En primero lugar, la estructura puede albergar cualquier secuencia de pares de bases. Tómese uno de los filamentos de la hélice (cualquiera de ellos) y no se apreciará restricción alguna de la secuencia de las cuatro «letras» A, C, G y T. La hebra complementaria refleja toda permutación de letras que porte la otra, de modo que sólo importa la secuencia de una de las cadenas, que goza de entera libertad para albergar cualquier «mensaje» redactado en el código de cuatro letras. Es más restrictivo que el código polipeptídico de 20 caracteres (aunque no hasta el punto de resultar comprometedor) y ciertamente mucho menos restrictivo que el viejo código Morse que Schrödinger cita como el arquetipo de código simple en su libro, donde, por primera vez, presenta al gran público la noción de ese tipo de código genético. Se abordará en el capítulo siguiente la resolución del código.

En segundo lugar, destaca en el modelo de Watson y Crick su sencillo planteamiento de la replicación. Se juzgaba hasta entonces que la replicación constituía un proceso en dos etapas. La molécula generaría primero una forma intermedia, un «negativo», de modo parecido a como obtenemos nosotros el molde de una moneda cuando la presionamos sobre plastilina. Seguidamente se emplearía el negativo para la síntesis de la nueva molécula, por un procedimiento equivalente al de verter cera en el molde de plastilina para obtener una imagen positiva de la moneda. En el modelo de estructura bicatenaria, dotada de bases complementarias a todo lo largo de la molécula, el ADN porta ya su propio «negativo», con lo que se abrevia en un paso el hipotético ciclo de replicación. En el supuesto de que, al desenrollarse las cadenas, los filamentos se mantuvieran intactos, la maquinaria celular no habría de tener dificultad ninguna en ensamblar para cada hebra una nueva cadena complementaria: basta emparejar a todo lo largo de los monofilamentos la base pertinente en cada posición (A con T y C con G) para obtener dos hebras bicatenarias de ADN donde antes no había más que una. Lo problemático que resultara explicar, en 1953, cómo podrían desenro-

llarse, replicarse y enrollarse de nuevo esas largas moléculas sin enredarse ni romperse no desmerecía la belleza y simplicidad del concepto. De todo ello dieron cuenta Watson y Crick en artículos posteriores (otro en *Nature* y un relato completo aparecido en los *Proceedings of the Royal Society).* En el otoño de 1953, Watson dejó Cambridge para trasladarse a California, dándose por acabada la famosa colaboración. Sin embargo, antes de partir Watson disparó una última traca, que se recuerda hoy con deliciosa ironía.

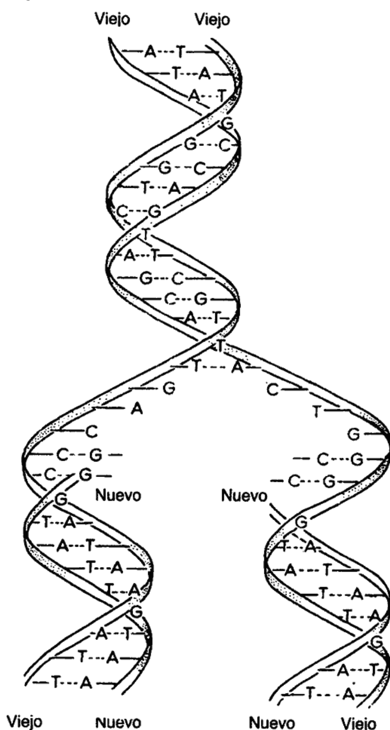


Figura 7.12 Watson y Crick advirtieron que el ADN podía elaborar copias perfectas de sí mismo. Al desenrollarse las dos hebras de la hélice bicatenaria, se les añaden las bases pertinentes y van extendiéndose los esqueletos de azúcar y fosfato. Las dos nuevas hélices son idénticas entre sí y a la original, pues ambas poseen las mismas bases, y en igual secuencia. Ambas llevan, por tanto, el mismo mensaje, redactado en código genético.

La BBC pidió a Crick que diera una charla sobre el descubrimiento de la naturaleza del ADN en el que entonces era su programa más erudito, el tercero. Informado del plan, Watson le escribió desde Pasadena que la idea le parecía del peor gusto. «Aún hay quien considera que robamos los datos y soy de la opinión que resulta peor tener unos pocos enemigos que unos pocos amigos», decía, pero «tú serías quien más habría de padecer tus intentos de autopromoción», y «si tanto necesitas el dinero, adelante. Ni que decir tiene que mi opinión sobre ti se desmoronará y me sobrarán razones para evitar cualquier ulterior colaboración contigo.»[80] Bastante fuerte, tratándose del hombre que más tarde ofendería en las páginas de su libro a casi todos los que participaron en la investigación sobre la doble hélice, obra aquella, por cierto, considerada en general un intento lucrativo y logrado de autopromoción.

De ese modo de replicación deriva una importante consecuencia. Durante la mitosis, las dos hebras del ADN se desenrollan y elaboran una nueva pareja (procesos que explicaron a la perfección la danza cromosómica observada durante la división celular), pero no se destruyen los filamentos originales. En ninguna de las divisiones celulares registradas desde nuestra concepción a partir del óvulo fecundado se han destruido los filamentos originales de ADN que formaban los cromosomas de nuestros progenitores, se han limitado a desenrollarse y enrollarse en multitud de ocasiones. Dispersas por nuestras células seguimos llevando las hebras de ADN que heredamos de nuestros padres, y no meras copias, sino

---

[80] Carta fechada el 9 de octubre, citada por Judson, página 186. Judson explica también que a principios de 1953 Randall «rogó» oficialmente a Franklin que dejara de trabajar sobre el ADN, pese a lo cual acabó de redactar sus trabajos con Gosling, fruto de lo cual fue una serie de publicaciones donde se confirmaba ampliamente el modelo de Watson y Crick. Su labor en el Birkbeck resultó satisfactoria y se prolongó hasta su muerte; también Crick desarrolló una eminente carrera de investigación, pero Watson jamás realizaría nada comparable a lo logrado en su colaboración con Crick. Redactó un magnífico libro de texto y se convirtió en administrador de primer orden a la cabeza del laboratorio de Cold Spring Harbor.

exactamente los mismos átomos dispuestos en idénticas moléculas. Se trata de una curiosa reflexión, que proporciona el fundamento del ensayo que demostró en última instancia que la replicación del ADN sigue ese procedimiento.

El modelo de replicación se denomina semiconservativo, puesto que las células hijas reciben, inalterada, una de las fibras de ADN (la mitad de la molécula original). Cabe imaginar dos opciones verosímiles a ese modo de replicación. En la replicación conservativa se copiaría la molécula bicatenaria entera; una de las células hijas recibiría la copia y, la otra, la molécula original completa. En la replicación dispersiva, por el contrario, el ADN original se rompería en fragmentos menores antes de copiarse; las piezas se repartirían más o menos uniformemente entre las células hijas y las generaciones posteriores. Matthew Meselson[81] y Franklin Stahl desarrollaron, en el laboratorio de biología marina de Woods Hole, Massachusetts, una elegante técnica para decidir cuál de las alternativas era la correcta.

Como muchos de los mejores experimentos, su fundamento conceptual era sencillo, pero su realización práctica muy difícil. El primer paso consistía en hallar un procedimiento que permitiera distinguir, en una colonia de células cultivadas, los filamentos originales de ADN de las nuevas hebras elaboradas a partir del medio que rodeara a las células (el alimento que tomaban las células para desarrollarse). El enfoque inmediato era someter el cultivo a una dieta rica en un isótopo pesado de alguno de los elementos esenciales; tras ensayar diversas posibilidades Meselson y Stahl se decidieron por el nitrógeno 15, una variedad pesada de nitrógeno. Las células elegidas para el ensayo, por sus cualidades a la hora

---

[81] No hace mucho, el nombre de Meselson salió a relucir de nuevo en un contexto muy distinto. Fue uno de los científicos que efectuaron los análisis químicos que demostraron que la denominada «lluvia amarilla» caída sobre el sureste asiático, que militares norteamericanos achacaron al uso de armas químicas por parte de los comunistas, eran, en realidad, excrementos de abeja. Véase, por ejemplo, *Nature*, volumen 309, página 205. 17 de mayo de 1984.

de trabajar con ellas, fueron las de *E. coli,* la familiar bacteria intestinal. En la segunda parte de la prueba debía medirse la diferencia de densidad entre las moléculas de ADN de generaciones distintas de *E. coli,* y ahí es donde se valieron los experimentadores de algo verdaderamente especial.

Necesitaban una solución en la que flotara el ADN. Resultó ideal al efecto el cloruro de cesio, parecido a la sal común, pero más pesado. Precisaban igualmente un método de generación de gradientes de densidad en el tubo que contenía la solución salina. Se valieron para ello de nuestra vieja amiga la centrífuga, pero en su última versión, de alta velocidad, la ultracentrífuga. Sometido a una rotación de 45.000 revoluciones por minuto, en el tubo que contiene la solución de cloruro de cesio se va estableciendo un gradiente de densidad: las pesadas moléculas de sal se ven impulsadas al fondo, donde la densidad resultará superior a la de la boca del tubo. Si la solución contuviera también algo de ADN, éste se situaría en una estrecha franja de la mezcla salina, en la zona cuya densidad coincidiera exactamente con la de las moléculas del ácido nucleico. Armados con una cámara capaz de fotografiar el tubo mientras giraba en la ultracentrífuga (logro en absoluto baladí) y valiéndose de iluminación ultravioleta, bajo la cual el ADN aparece como una banda de color oscuro, Meselson y Stahl podrían comparar la densidad, y la masa, de diversos lotes de moléculas de ADN.

Cuando todo estuvo dispuesto. Meselson y Stahl cultivaron una colonia de *E. coli en* un medio donde todo el nitrógeno era del isótopo 15. Al cabo de muchas generaciones, todas las moléculas de las bacterias vivas de la colonia contenían, entre otros elementos, nitrógeno pesado; el análisis de parte de las células por medio de la técnica de la ultracentrífuga mostró una banda oscura en la porción inferior del tubo. A continuación se retiró la dieta de nitrógeno pesado a la colonia y se la alimentó con el isótopo común, nitrógeno-14. Transcurrido el tiempo necesario para que apareciera una generación se analizó las bacterias siguiendo el mismo procedimiento. Se obtuvo de nuevo una sola banda de ADN, situada a medio camino de la densidad que correspondía al ADN

marcado con nitrógeno pesado y la del ADN ordinario. No cabía otra explicación: en la nueva generación de *E. coli* las moléculas de ADN contenían una hebra de ADN pesado, heredada directamente de sus progenitores, y otra ligera, elaborada a partir de los nutrientes. En la segunda generación, exactamente como predecía la hipótesis de replicación semiconservativa, Meselson y Stahl encontraron dos bandas, correspondientes a dos tipos distintos de ADN: uno híbrido, como el ADN de todas las células de la primera generación, y otro de ADN ordinario, obtenido al desenrollarse los filamentos del híbrido y sintetizarse dos nuevas cadenas a partir del medio donde sólo había átomos de hidrógeno normales. El experimento, completado en 1957 y publicado en 1958, mostró exactamente el mismo patrón de herencia que los ensayos de Mendel con guisantes: la escisión de parejas para establecer nuevas parejas. Mendel observaba el efecto que provocaba la separación de los cromosomas homólogos en las semillas que engendrarían nuevas plantas, mientras que Meselson y Stahl observaban la separación de las hebras complementarias de ADN del «cromosoma» bacteriano en monofilamentos a partir de los cuales se construían nuevos cromosomas. Pero Meselson y Stahl no medían algún aspecto del fenotipo, sino que contemplaban la transmisión directa del material hereditario, el ADN, de una generación a la siguiente. Veían en su ensayo la persistencia del material genético, de su entidad física. Se había demostrado que los genes de Mendel, propuestos en un principio como factores hipotéticos para explicar los patrones de herencia desvelados por la observación, eran moléculas reales, compuestas por átomos ordinarios que obedecían las leyes químicas y físicas ordinarias, que se transmitían de una célula a otra. No sorprenderá que John Caims, el predecesor de Watson en la jefatura del laboratorio de Cold Spring Harbor, considerara el estudio de Meselson y Stahl «el experimento más hermoso de la biología».[82] Constituye un buen final de este relato del descubrimiento de la molécula de la vida.

---

[82] Judson, página 188.

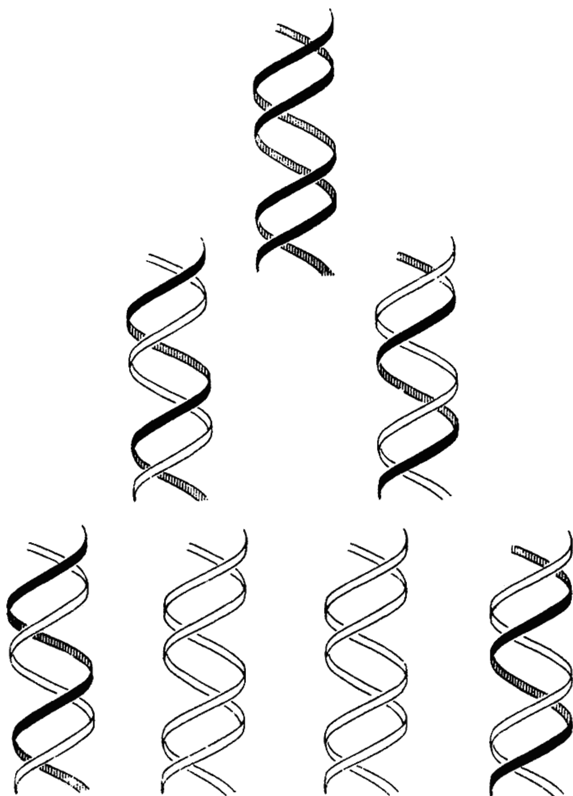


Figura 7.13 En la replicación del ADN se conservan las dos hebras de la molécula original. Meselson y Stahl lo demostraron valiéndose de isótopos pesados, con los que reseguían los filamentos originales a lo largo de las sucesivas generaciones de ADN. Los componentes de la primera generación poseen una sola cadena pesada; la mitad de los de la segunda portan una cadena pesada y, la otra mitad, sólo isótopos ordinarios.

TERCERA PARTE

...Y MÁS ALLÁ

«Entenderemos de manera absolutamente distinta la relación entre el ADN, la célula y el organismo en su conjunto.»

Barbara McClintock
Science 81, octubre

VIII. RESOLUCIÓN DEL CÓDIGO

Un físico, Erwin Schrödinger, publicó la primera interpretación convenientemente elaborada de código genético tal como hoy lo entendemos. Sus fundamentos bioquímicos eran erróneos (al redactar *¿Qué es la vida?* creía que la clave la portaban las proteínas), pero ha subsistido la noción de código análogo al de Morse. Y otro físico, George Gamow, llamó poderosamente la atención de los biólogos moleculares sobre esa idea a principios de la década de 1950, justo cuando acababan de publicar Watson y Crick sus dos primeros artículos sobre la naturaleza del ADN.

De carácter entusiasta, Gamow nació en Rusia en 1904, licenciándose por la Universidad de Leningrado. Trabajó en Gottingen y en el instituto de Niels Bohr, en Copenhagen, con los fundadores de la física cuántica. Se trasladó a Estados Unidos en 1933, donde centró sus investigaciones en la física nuclear y en el origen del universo. Su legendario sentido del humor se plasmó en salidas que encajan poco con la imagen convencional del científico, respetable, insulso y pomposo, pero que quizá den una visión más certera de cómo trabajan algunos de ellos. Dispuesta, en 1948, la publicación de un importante artículo sobre el origen del universo a partir de la gran explosión (el *big bang),* fruto de las investigaciones que realizó junto con su colega Ralph Alpher, Gamow tuvo la ocurrencia de añadir el nombre de su amigo Hans Bethe, sin que hubiera éste colaborado para nada en los trabajos. La intención de Gamow era que el artículo se conociera a partir de entonces por el de «Alpher, Bethe, Gamow», esto es, «a, (3, Y»; sus deseos se vieron satisfechos.[83] Más tarde, Gamow

[83] Sigue aún hoy citándose ese artículo, uno de los trabajos fundamentales que llevaron al concepto de radiación cósmica de fondo, el «eco» de la bola de fuego de la creación, la gran explosión. Y. a menudo, se le llama sin más

alcanzaría fama, fuera del círculo de especialistas, por ser autor de una serie de libros de divulgación científica para profanos; su creación más memorable fue «Mr. Tompkins», un personaje que se reducía al tamaño del átomo y experimentaba de primera mano los efectos cuánticos. Por desgracia, un editor se opuso al intento de Gamow de que uno de sus artículos lo firmaran Gamow y Tompkins; sin duda sabía lo bastante para reconocer en Tompkins un personaje de ficción, pero carecía del suficiente sentido del humor para transigir con el pequeño chiste de Gamow.

En 1953 Gamow se hallaba de visita en el campus que la Universidad de California tiene en Berkeley y, como recordaría más tarde,

> Caminaba por el pasillo del laboratorio de radiación y vi venir a Luis Alvarez con *Nature* en la mano... me dijo «Mira el precioso artículo que han escrito Watson y Crick». Lo vi entonces por primera vez. Volví a Washington y comencé a reflexionar sobre él.[84]

Al poco Gamow escribió a Watson y Crick, presentándose a sí mismo y presentando también los primeros frutos de su reflexión sobre el problema del código, nociones que se publicaron en *Nature* en febrero de 1954. Sugería que las moléculas de proteína se ensamblaban directamente sobre el ADN, que actuaba de molde que ordenaba los aminoácidos en la secuencia pertinente. La idea se apoyaba en la hipótesis de Gamow según la cual la disposición de la bases a lo largo de la doble hélice producía una serie de cavidades de formas

---

el artículo α, β, γ. Para entusiasmo de Gamow, apareció por pura coincidencia un 1 de abril, los «Santos Inocentes» de los países anglosajones.

[84] Tomado de una entrevista guardada en la Colección George Gamow, de la Biblioteca del Congreso de los Estados Unidos, Washington. Citado por Portugal y Cohen, *A Century of DNA*, página 285. La edición de *Nature* que se cita es la de fecha 30 de mayo, donde aparece el segundo de los artículos de Watson y Crick. Por cierto, se trata del mismo Luis Alvarez que ganó fama en la década de 1980 por abrazar la idea de que la muerte de los dinosaurios, ocurrida hace 65 millones de años, la provocó el impacto sobre la Tierra de un gigantesco meteorito.

ligeramente distintas; la estructura exacta de cada hueco dependería de cuál de las cuatro bases formara los laterales del agujero. Suponía que cada aminoácido se insertaría en huecos específicos y que, completada la unión de todos los constituyentes de una cadena polipeptídica en un segmento de ADN, éstos se enlazarían entre sí, se desprenderían de los agujeros y constituirían una molécula de proteína entera. El razonamiento incurría en numerosos errores biológicos y no exigió mucho esfuerzo demostrar que los huecos que quedaban entre las bases de la doble hélice no se diferenciaban lo bastante para seleccionar los aminoácidos en razón de su inserción en cavidades específicas; las graves restricciones que imponía ese modelo a las bases, y por tanto a los aminoácidos que «podían» situarse en vecindad, comprometieron inmediatamente el código de Gamow. Con todo y con ello, su trabajo resultó sumamente importante pues, pisándole los talones a los artículos sobre la doble hélice, forzó a investigadores como Crick a concentrarse en el problema de la codificación, en el enigma de cómo se traducía una retahíla de bases situadas a lo largo de la doble hélice en la ristra de aminoácidos de una proteína.

Como el propio Gamow lo expresaba en su artículo aparecido en *Nature*, «las propiedades hereditarias de cualquier organismo podrían caracterizarse por un largo número escrito en un sistema de cuatro dígitos. Por el contrario, las enzimas, cuya composición debe venir determinada completamente por la molécula de ácido desoxirribonucleico, son largas cadenas peptídicas constituidas por unos veinte tipos distintos de aminoácidos, y pueden considerarse "palabras" de gran longitud basadas en un alfabeto de 20 caracteres. La cuestión es, ¿cómo pueden traducirse números de cuatro dígitos en esas "palabras"?»[85]

Sólo podía darse respuesta a ello tras una reflexión bastante más profunda acerca de la noción general de codificación,

---

[85] *Nature*, volumen 173, página 318, 1954.

añadida a un mejor conocimiento de las realidades bioquímicas que el que pudiera tener Gamow en 1953.

EL OTRO ÁCIDO NUCLEICO

El ADN no es el único ácido nucleico de las células. De hecho, justo antes de publicarse los artículos de Watson y Crick sobre la doble hélice muchos creían que el papel más importante de la vida celular le correspondía al otro ácido nucleico, el ARN. Resultan confusos los primeros trabajos sobre el ARN (los investigadores no sabían en realidad qué es lo que observaban); gran parte de las primeras investigaciones se desarrollaron en laboratorios europeos, durante la Segunda Guerra Mundial y, las que se publicaron, aparecieron en distintas lenguas y circularon con grandes dificultades. Así, el mejor punto donde retomar el hilo de la historia es Cambridge, en julio de 1946. Organizó allí la Sociedad de Biología Experimental un simposio que ofreció la oportunidad de poner a todo el mundo al día antes del comienzo de la andanada investigadora de los años de postguerra.

En esos años, los puntos importantes parecían ser la estabilidad del ADN en la célula y la variabilidad del ARN. La cantidad de ADN es constante e igual en todas las células del organismo, e igual también en todo momento en una misma célula. Es más, se mantiene siempre en el núcleo, lejos del ajetreo de las industrias bioquímicas del citoplasma, que constituye el grueso de la célula. El ARN, por el contrario, muestra una variación considerable. Y lo que es más importante, las células en crecimiento contienen más ARN que las que están en reposo; también son especialmente ricas en ARN las células activas, las de órganos que, como el hígado, elaboran gran cantidad de proteínas. A diferencia del ADN, el ARN se encuentra justo donde se elaboran las proteínas, en el citoplasma, donde aparece en forma de diminutas estructuras esféricas denominadas en la actualidad ribosomas, ricas en ARN y en proteínas. Todas las pruebas apuntaban que participaba directamente en la elaboración de enzimas, compues-

tos vitales para el funcionamiento de una célula o un organismo pluricelular. Pero ¿cómo «sabe» el ARN qué proteínas debe elaborar? Por otra parte, ya en la década de 1940 se empezaban a acumular pruebas de que la información genética se almacena en el ADN. Sin que la noción se expandiera como un huracán por el mundo de la biología, su concepto fundamental apareció en el resumen en inglés de un artículo de André Boivin y Roger Vendrely, que trabajaban en Estrasburgo, publicado en *Experientia* el 15 de enero de 1947. Un redactor desconocido tradujo el núcleo del artículo dando a entender que el ADN elaboraba ARN y éste elaboraba proteína. Esa noción constituye hoy el centro de la interpretación del mecanismo de acción de la célula, y del código genético, desarrollada durante las décadas de 1950 y 1960. Deshace los cimientos de algunas ideas, como la primera estocada de Gamow al problema de la codificación, que consideran que el ADN elabora directamente las proteínas, y sitúa al ARN en el centro de la escena.

En esa misma época se descubrió también que un pariente cercano del ARN desempeña otro importante papel en la vida de la célula. Fritz Lipmann, bioquímico que trabajaba en Copenhagen y se trasladó, primero, a Cornell y, más tarde, al Hospital General de Massachusetts, dedicó en gran parte el final de la década de 1930 y el principio de la de 1940 a investigar de dónde obtienen las células la energía necesaria para que funcionen sus «industrias» encargadas de empalmar aminoácidos. Sabía Lipmann, por los trabajos de investigadores anteriores, que la energía la transporta por el organismo el trifosfato de adenosina, o ATP, una pequeña molécula rica en fósforo. El ATP guarda gran similitud con la unidad fundamental de ARN. Consta de un anillo de ribosa, con una base en un extremo, la adenina, y un grupo fosfato en el otro. La molécula posee mucha energía y su síntesis deriva de un proceso que depende, en última instancia, de la captación de la luz solar en la fotosíntesis.[86] Se rompen con facilidad los

[86] Por supuesto, los animales, comiéndoselos, toman las moléculas ricas en energía de las plantas u otros animales.

enlaces que unen los tres grupos de fosfato, rotura que libera la energía que emplean los músculos de nuestro organismo. Sin embargo, también requiere energía el ensamblaje de los componentes de las cadenas de ARN o ADN, o de una cadena polipeptídica.

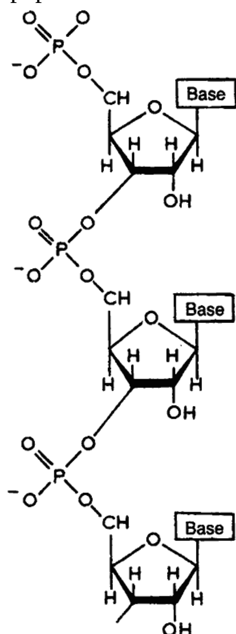


Figura 8.1 La estructura del ARN es muy semejante a la del ADN (véase la figura 7.6).

Lipmann comprobó que cualquier base, no sólo la adenina, podía formar parte de una molécula rica en fósforo, como el ATP, y que el azúcar del compuesto tanto podía ser la desoxirribosa como la ribosa. Los componentes a partir de los cuales sintetiza la célula una molécula del tipo del ARN no son las propias bases, sino nucleótidos dotados de grupos fosfato adicionales, que aportan suficiente energía para superar la barrera energética que, de otro modo, impediría su adición al extremo de la cadena en crecimiento. Los fosfatos se eliminan y se reciclan. Un proceso similar actúa en el aporte de la energía necesaria para ensamblar los aminoácidos de

las cadenas polipeptídicas. Por sus trabajos. Lipmann recibió el premio Nobel en 1953.

Así, en 1954, las piezas del rompecabezas empezaban a encajar. Las pruebas en el sentido de que el ADN era el portador de la información genética eran irrefutables; se sabía que la estructura del ADN era una doble hélice, que obviamente tendía a autorreplicarse; se había identificado la fuente de energía utilizada en el ensamblaje de las largas cadenas de las moléculas biológicas e incluso se insinuaba que el ADN elaboraba ARN, que a su vez elaboraba proteínas. El problema era cómo se sintetizaba ARN a partir del ADN y, de aquél, proteínas. La figura principal del ataque al problema fue Francis Crick, estimulado, al menos en las primeras fases, por Gamow. Con sus característico entusiasmo, Gamow fundó un «Club de amigos del ARN» que contaba con veinte miembros (uno por cada aminoácido), más Fritz Lipmann en calidad de miembro honorario; la intención era fomentar el debate y un intercambio de ideas por correspondencia que condujeran a un ataque más o menos concertado sobre el problema del código. Nunca llegó a funcionar como tal, si bien el espíritu de Gamow mantuvo el entusiasmo lo suficiente para que llegaran a publicarse algunos artículos. Crick se mantuvo en contacto con Gamow, y aportó al club varias contribuciones; también conservó el contacto con Watson, que ya había retomado a los Estados Unidos. Pero el círculo de íntimos contaba con un nuevo miembro, el sudafricano Sydney Brenner, doctorado por Oxford en 1954,que trabajó luego durante un tiempo en su país natal y se trasladó de nuevo a Inglaterra para incorporarse, en 1957, al Laboratorio de Biología Molecular del Consejo Británico de Investigaciones Médicas. Las cartas que mandara Crick a Brenner mientras éste estuvo en Sudáfrica, discutidas en detalle por Horace Judson en *The Eighth Day of Creation*, ofrecen la mejor visión del desarrollo del ataque al código genético a mediados de la década de 1950.

LOS TRIPLETES, A ESCENA

El principio del problema de codificación es el mismo, ya se hable en términos de ARN como de ADN. Ambos ácidos nucleicos constan de cuatro tipos de bases, y en nada afecta a la interpretación teórica de cómo ofrece un código de cuatro caracteres la información necesaria para la escritura de palabras con un alfabeto de veinte letras el que las bases del ARN sean U, C, G y A y, las del ADN, T, C, G y A. A partir de aquí emplearemos en general las bases del ARN al referimos a cómo actúa el código y cómo fue descifrado, puesto que, según se comprobó, es el ARN quien controla directamente la elaboración de proteína tras haberse sintetizado a partir de un molde de ADN. Ya desde un principio se concentraron los investigadores en una clave compuesta de tripletes, en la cual a cada carácter del alfabeto polipeptídico, esto es, a cada aminoácido, le correspondía una secuencia de tres bases, por ejemplo UCG. La razón de ello es bien simple. Si se considera una sola base por vez tan sólo pueden «codificarse» cuatro objetos. Si se toman dos bases por vez (en un código compuesto por dobletes), por ejemplo UC, se obtienen 16 parejas distintas de las cuatro bases (4 × 4), puesto que cada vez que una de ellas ocupa la primera posición, cualquiera de las cuatro puede aparecer en segundo lugar. Sin embargo, 16 combinaciones no cubren todavía los 20 aminoácidos que constituyen los sillares de todo organismo vivo. Si se consideran tres bases por vez, en tripletes, se alcanzan 64 combinaciones distintas (4 × 4 × 4), más que suficientes para codificar los 20 aminoácidos, más algunas combinaciones de «puntuación», códigos que señalan el principio y el final de la cadena, indicaciones de «arranque» y de «paro» para las enzimas que ensamblan las cadenas.

Las nociones que se cimentaron en la interpretación del código de tripletes siguieron un lento desarrollo a lo largo de los años 50. Ya en 1952, Alexander Dounce, bioquímico que trabajaba en la Universidad de Rochester, publicó un artículo donde abordaba la posibilidad de que el ARN actuara de molde que controlara la elaboración de proteínas y que con-

templaba la inclusión de un código fundamentado en la distribución de las bases de ARN en tríos, cada uno de los cuales identificaría un aminoácido específico de la cadena de proteína. A Dounce le resultaba evidente, ya por esas fechas, que, de algún modo, el ARN se copiaba del ADN en el núcleo. El artículo se adelantó a su tiempo (apareció un año *antes* de la descripción de la doble hélice por parte de Watson y Crick) y su impacto fue escaso, si bien hoy se considera un hito, la primera exposición impresa clara de la idea de que el orden de los aminoácidos de las proteínas depende del que sigan las bases a lo largo de las cadenas de ácido nucleico. Por esa idea abogó Crick a lo largo de la década que siguió al descubrimiento de la doble hélice.

Se ensayaron y descartaron diversas variaciones sobre el tema, como aquella que le otorgaba al código carácter solapante: se obtenía otro mensaje, también con sentido, si la lectura se iniciaba en la segunda «letra» del triplete en vez de en la primera. En última instancia los teóricos se vieron forzados a retomar a la posibilidad más sencilla: la ristra de bases del ácido nucleico debe leerse de tres en tres, a partir de un punto concreto y acabando en otro. El mensaje sería de la forma UCG TGC TCU GGC CCT, por ejemplo, y en él a cada triplete le correspondería un aminoácido. Tal tipo de código presenta algunas características destacables, que de inmediato ilustran sobre el problema de las mutaciones, el mecanismo que aporta la variación de la que se nutre la evolución por selección natural. Si se pierde una de las bases, el mensaje entero se embrolla irremediablemente a partir de ese punto, suponiendo que el mecanismo de lectura de la célula siga traduciendo el código por tripletes. Un mensaje como HOY VAS CON MUY MAL PIE quedaría, sin más que quitarle una letra, en HYV ASC ONM UYM ALP IE. De igual modo, al añadirle una letra de más (una base más) se obtendría la frase tan carente de sentido como la anterior, HHO YVA SCO NMU YMA LPI E. Pero si se sustituye una letra, una base, por otra, sólo cambia el significado de una de las palabras del mensaje: uno de los aminoácidos de la cadena se atendrá a las nuevas instrucciones. Puede así aparecer una

palabra sin significado alguno en medio del mensaje, como HOY VAS CON MJY MAL PIE, o puede formarse una nueva palabra que sí tenga sentido: HOY VAN CON MUY MAL PIE. En este caso, de ser correcta la teoría, la maquinaria celular se atendrá a la información y elaborará una proteína que diferirá en un aminoácido de la composición que le correspondería, quizá con *val* donde debía ir *ala.* Puede que la proteína desempeñe igual de bien la función que tenga encomendada e, incluso, pudiera ser que la desempeñe mejor que la versión original, confiriendo al organismo que porta la versión mutante del mensaje genético correspondiente a esa proteína en particular una ligera ventaja en la lucha por la supervivencia. O puede que resulte fatal, que la nueva proteína no logre llevar a cabo la función que le corresponde. El descubrimiento de una de esas mutaciones, causante de la enfermedad conocida por anemia falciforme, persuadió al mundo de la biología de que quienes se habían empeñado en descifrar el código se hallaban por buen camino.

ANEMIA FALCIFORME

En la década de 1940 Linus Pauling conoció la existencia de la anemia falciforme, por sus trabajos en el seno de un comité organizado para decidir qué áreas de investigación médica debía financiar el gobierno de los Estados Unidos tras el fin de la guerra. En esa enfermedad, los glóbulos rojos (que contienen hemoglobina y transportan el oxígeno por la sangre a todo el organismo) se deforman, adquieren forma de hoz (de ahí el nombre del mal), y pierden su funcionalidad. En casos extremos, la afección puede resultar mortal. El interés de los genetistas por la enfermedad reside en el modo de que se vale el gen que determina el rasgo falciforme para sobrevivir entre el acervo genético de los negros del África occidental. La misma mutación que provoca el rasgo falciforme puede conferir protección frente a la malaria, razón por la cual en las zonas donde ésta es endémica se produce un equilibrio suficiente para que el gen recesivo subsista en el acervo genéti-

co.[87] La anemia falciforme sólo afecta a los individuos que heredan el gen de sus dos progenitores; en términos evolutivos se ha demostrado que ese riesgo compensa los beneficios de la protección frente a la malaria (lo que no ocurre, por supuesto, entre los descendientes de los africanos occidentales que hoy habitan, por ejemplo, Estados Unidos, donde la malaria no constituye un problema de primer orden).

El interés de Pauling por las células falciformes se centraba en los detalles químicos del fenómeno. Supuso que la hemoglobina de los afectados por la enfermedad debía distinguirse en algo de la hemoglobina normal, y que esa diferencia provocaba el cambio de forma de la célula. Hizo que su alumno Harvey Itano sometiera a ensayo la idea intentando hallar alguna diferencia entre la hemoglobina de individuos normales y la de pacientes de anemia falciforme; tras concienzudos experimentos Itano descubrió que la hemoglobina de los individuos normales presentaba una carga eléctrica ligeramente negativa y, la de los pacientes, ligeramente positiva. La prueba de que la anemia falciforme era lo que Pauling denominó «una enfermedad molecular» se publicó en 1949, el mismo año en que apareció un artículo de James Neel, de la Universidad de Michigan, donde se establecía de una vez por todas que la enfermedad la provocaba un gen mutante recesivo que se transmite de una generación a la siguiente en exacto acuerdo con las leyes mendelianas de la herencia. Juntos, los dos trabajos establecieron que la hemoglobina de los pacientes de anemia falciforme presenta un cambio químico específico, producido por la alteración de un solo gen del juego

---

[87] El proceso es como sigue. La hemoglobina de los individuos que portan el gen falciforme y el gen normal en combinación heterocigótica muestra sólo una ligera tendencia a adoptar la forma de hoz en circunstancias normales. Cuando les ataca el parásito de la malaria, se introduce en los hematíes, igual que ocurre en los individuos que no portan el gen falciforme. Pero en este caso los glóbulos rojos se deforman al sufrir la invasión, destruyéndose junto con los agentes infecciosos. De modo que, a quienes habitan zonas donde es frecuente la malaria, les resulta a cuenta portar el rasgo falciforme en el código genético de un gen de un par heterocigótico, aunque mueran los niños que presenten el rasgo falciforme en combinación homocigótica.

cromosómico humano. Ese descubrimiento, que venía a enlazar la genética mendeliana con la evolución darwiniana y la bioquímica llamó poderosamente la atención; pero no fue eso todo.

Crick y el resto de componentes del círculo íntimo empeñado en la resolución del código tuvieron noticia de los experimentos sobre la anemia falciforme y, profundamente inmersos en sus reflexiones sobre ADN, ARN y el código genético, dieron por supuesto que el cambio bioquímico de la molécula de proteína producido por el gen mutante constituía una alteración de la composición aminoacídica. Pero *podía* ser que la diferencia de carga aparente se debiera simplemente a un cambio del plegamiento de la proteína, que expusiera una porción distinta de la cadena al entorno químico. La prueba de que, en efecto, se había producido una variación de la composición de aminoácidos de la cadena se obtuvo, a mediados de la década de 1950, en un estudio desarrollado en el Cavendish por Vernon Ingram.

En 1955 Fred Sanger, que también trabajaba en Cambridge, había completado el análisis de la estructura de la insulina. Se dominaban ya tanto el principio teórico como las técnicas experimentales de secuenciación de las proteínas en sus aminoácidos constituyentes. En su empeño por resolver la diferencia que distinguía la hemoglobina falciforme de la normal. Ingram se encaraba a un problema algo distinto del que abordó Sanger, pero estrechamente relacionado con él. No pretendía determinar la secuencia de aminoácidos entera de las dos versiones de hemoglobina, sino hallar la *diferencia* entre ambos polipéptidos. Debía, por tanto, identificar un fragmento del polipéptido que difiriera en ambas hemoglobinas, y analizar luego en detalle, sirviéndose de las técnicas de Sanger, sólo ese breve segmento del material dotado de interés especial.

En la primera parte del experimento Ingram empleó la enzima tripsina para disgregar las cadenas de hemoglobinas en porciones más manejables, en términos químicos. La tripsina escinde los enlaces peptídicos de forma selectiva: siempre junto a una lisina o una arginina, y sólo a un lado de esas

moléculas. Puesto que la enzima siempre cortaba la cadena en los mismos sitios, Ingram podía tener la seguridad de que cada vez que preparaba la muestra siguiendo ese procedimiento obtenía exactamente los mismos fragmentos (unas treinta porciones de polipéptido de una decena de aminoácidos cada una). Lo que se manifestaba como una pequeñísima diferencia química entre dos cadenas habría de constituir una diferencia proporcionalmente mucho mayor entre esos breves fragmentos de diez aminoácidos. Y así sucedió. Ingram aplicó un método híbrido de cromatografía y electroforesis para separar los segmentos obtenidos de la digestión, primero, de hemoglobina normal y, luego, de la falciforme. Se aplicó el potencial eléctrico en perpendicular a la separación cromatográfica, de modo que, a medida que las porciones de polipéptido migraban por el papel, las dotadas de carga negativa resultaran atraídas hacia un lado y las que portaban carga positiva hacia el otro, ascendiendo en línea recta los fragmentos neutros. Secados y teñidos los papeles según el procedimiento habitual para revelar los diversos trozos de cadena en forma de mancha de color, Ingram encontró lo que andaba buscando: en el cromatograma de la hemoglobina falciforme (la «huella dactilográfica» característica de la molécula) aparecía una mancha de más en la parte correspondiente a las cargas positivas. Tras una cuidadosa comparación de los cromatogramas Ingram descubrió que se correspondía con una mancha neutra en la pauta de la hemoglobina normal. Había acotado la diferencia química entre las dos hemoglobinas, confirmando que se daba una diferencia de carga exactamente igual a la descubierta por el equipo de Pauling.

El paso siguiente consistía en disecar por métodos químicos la mancha pertinente y determinar su secuencia de aminoácidos entera. Por medio de las mismas técnicas que desarrollara Sanger, resultó relativamente sencillo secuenciar un péptido que, según se comprobó, no contenía más que ocho aminoácidos, así como compararlo con la secuencia del segmento correspondiente de la cadena de hemoglobina normal (la mancha neutra del otro cromatograma). Los ensayos establecieron que la diferencia entre la hemoglobina normal y la

falciforme consistía en el cambio de un solo aminoácido: un ácido glutámico de la cadena normal se había sustituido por una valina en el mismo punto de la cadena polipeptídica de la hemoglobina falciforme. El ácido glutámico presenta en su estructura un grupo ácido más que la valina; la carga negativa adicional de ese grupo confiere al fragmento entero una carga eléctrica neutra en las condiciones dominantes en la célula. La ausencia de esa carga genera un desequilibrio positivo, la diferencia que se había manifestado en el cromatograma de las cadenas y que puede resultar fatal en los individuos que poseen el gen falciforme en ambos cromosomas. El descubrimiento se anunció en una reunión científica celebrada en Londres, en septiembre de 1956, y se publicó en *Nature* en octubre. Su impacto fue tremendo, puesto que venía a demostrar lo que el círculo de investigadores empeñados en la resolución del código sabían ya: una mutación genética transmitida de acuerdo con la herencia mendeliana correspondía a un cambio (en este caso el menor posible) de la secuencia de aminoácidos de una proteína. La hipótesis del código fundamentado en tripletes explica precisamente lo ocurrido. Supóngase que, en la larga secuencia de bases del ácido nucleico (el gen) que determina la hemoglobina, uno de los tripletes, GGA, corresponde al ácido glutámico y otro, GUA, corresponde a la valina. De producirse un error de copia que provocara el cambio de una sola base en la molécula entera de ADN, se sintetizaría un ARN que, por ejemplo, portaría una U donde le correspondía una G; esa única alteración del mensaje codificado, una mutación puntual, daría lugar a la elaboración de hemoglobina falciforme en vez de la normal. En una entrevista mantenida con Judson, Crick destacaría más tarde la importancia de ese hallazgo:

> Se trataba del caso perfecto... el descubrimiento de Ingram establecía una diferencia *enorme.* Y ello porque de repente se advirtió la existencia de esa conexión. Resultaba ya evidente; y lo que para nosotros estaba claro antes de que se efectuara lo estuvo entonces para todo el mundo.[88]

---

[88] Eighth Day, página 308.

Pero quedaban aún cuestiones por resolver. ¿Cómo se transmitía el mensaje genético desde el ADN nuclear hasta el citoplasma? ¿Cómo ensamblaba la maquinaria celular los aminoácidos para elaborar proteínas? ¿Y a qué aminoácido correspondía exactamente cada triplete de bases?

ADAPTADORES Y MENSAJEROS

Francis Crick había influido sobre Ingram para que se decidiera a identificar la diferencia existente entre la hemoglobina falciforme y la normal. El estímulo procedía de París, donde Boris Ephrussi había señalado a Crick, en la primavera de 1955, que los estudios realizados hasta entonces no habían aportado ninguna *prueba* real de que la variación de un gen provocara un cambio específico en alguna proteína. Sin duda gran cantidad de evidencias circunstanciales, pero ninguna prueba definitiva. De ese modo, gracias al grupo de París, y a Crick, Ingram estableció de una vez por todas que un gen determina verdaderamente una sola proteína, el concepto de «un gen, una proteína», de importancia capital en la moderna biología. También Francis Crick y el grupo de París, del Instituto Pasteur, dieron los pasos siguientes hacia la interpretación del mecanismo de traducción del mensaje de los genes en la proteína que codifican.

La contribución inmediata de Crick se recoge en un trabajo que presentó a la Sociedad de Biología Experimental en septiembre de 1957. Se ha descrito como «uno de los artículos teóricos sobre genética más estimulantes y libertadores», y sigue valiendo la pena leerlo.[89] Pese a su título, «Sobre la síntesis de proteínas», no se trata de un artículo para bioquímicos, sino de una visión general del problema, incluido el de la codificación, presentado en un lenguaje claro e inteligible a

---

[89] La valoración de la importancia del artículo de Crick es de Elof Carlson, *The Gene*, página 236. El trabajo de Crick apareció en el *Symposium of the Society for Experimental Biology*, volumen 12. página 138, 1958. El resto de citas del párrafo se han tomado de ese artículo.

cualquiera interesado por el código de la vida. Crick resumió para una amplia audiencia los conocimientos de que se disponía en 1957 y señaló el camino a seguir, estimulando a que otros fueran tras sus pasos. Afirmaba en él que «la función principal de las proteínas es actuar de enzimas» y que «la del material genético es controlar (no necesariamente de forma directa) la síntesis de proteínas», y explicaba también la naturaleza de las proteínas, largas cadenas polipeptídicas. Describía los «veinte mágicos» aminoácidos que componen esas cadenas proteicas, señalaba las similitudes entre la hemoglobina humana y la de caballo y destacaba la importancia decisiva de los trabajos de Ingram al establecer que «el gen altera de hecho la secuencia de aminoácidos». En resumen, dijo que «la característica única de la síntesis proteica es que sólo puede incorporarse un juego de veinte aminoácidos, y que en cualquier proteína *los aminoácidos deben empalmarse en el orden correcto*. Ese problema, el de la “secuencialización”, es el que constituye el meollo del asunto». Y a continuación exponía sus ideas sobre el ensamblaje de los aminoácidos en el orden correcto.

Se sabía ya entonces que el ARN guardaba relación con la síntesis proteica, pues las células donde se elaboraba gran cantidad de proteínas contenían mucho ARN. No se conocía otra localización del ARN que las partículas citoplasmáticas redondeadas de los ribosomas, de ahí que no deba extrañar que Crick supusiera que los moldes de ARN sobre los que se construían las proteínas se encontraran en ellos. ¿Pero cómo capacitaba a la célula la disposición de las bases del molde (el ARN) para alinear los aminoácidos en la secuencia correcta antes de unirlos en una cadena de proteína? Crick había ya concluido, hacía algún tiempo, que debían existir pequeñas moléculas que acarrearan los aminoácidos hasta el molde. Esas moléculas, que denominó «adaptadores», podrían tener un triplete de bases de ARN en un extremo, que casarían con el correspondiente triplete del molde, y en el otro extremo portarían el aminoácido correspondiente a esa palabra del código genético. Es decir, los adaptadores probablemente fueran formas modificadas de ARN capaces de «recordar» un

término del código de tripletes y de deshacerse de su cargamento aminoacídico (un único residuo) depositándolo junto a esa palabra del molde de ARN. Como se verá, poco tardó en identificarse esa familia de moléculas; no se ha conservado la denominación que les diera Crick, y hoy se les conoce por «ARN de transferencia», o ARNt.

Crick sugirió, por tanto, que el citoplasma contenía al menos dos tipos de ARN. Subrayó que «la especificidad de un segmento unitario de ácido nucleico sólo la expresa su secuencia de bases», y que «cuando la "información" se ha transferido a la proteína *no puede* ya *salir de ella*». Es ese un concepto que había revoloteado durante cierto tiempo, pero hasta entonces no se había expresado de forma explícita. En ese sentido, «información» es la determinación exacta de una secuencia, ya sea la de las bases del ácido nucleico como la de los aminoácidos de una proteína, y lo que Crick venía a decir es que si bien el ADN podía controlar la elaboración del ARN, y éste la de la proteína, el proceso no podía seguir el curso contrario: no podía aprovecharse la información de las proteínas para sintetizar copias de ARN y moléculas de ADN. A ese concepto fundamental lo denominó «dogma central» de la biología molecular.[90]

En el ínterin, en París, otro grupo de investigadores había abordado el misterio de la vida desde una perspectiva distinta. El *patrón* del grupo, del Instituto Pasteur, era André Lwoff, nacido en 1902 y de ascendencia rusa y polaca. Otras figuras descollantes en el desarrollo de esos trabajos fueron Jacques Monod, nacido en 1910 y doctorado en 1941, y François Jacob, cuya formación académica tuvo que interrumpir para servir durante la Segunda Guerra Mundial y que finalizó los estudios de medicina en 1947, no incorporándose al equipo del Instituto Pasteur hasta 1950, en calidad de ayudante de investigación. Lwoff y Monod intervinieron también en la guerra, ocupando cargos importantes del movimiento de resistencia francés. Los tres eran investigadores noveles. La línea

---

[90] Citas de Crick, op. cit.

principal de sus estudios se centraba en los fagos, en especial en el mecanismo por el cual éstos subvertían la maquinaria genética de las bacterias obligando a las células a sintetizar copias del virus invasor en lugar de proseguir con las ocupaciones que les son propias. Esa, sin embargo, constituye sólo una porción del tema. Otra se refiere a las relaciones de carácter sexual que se dan entre las bacterias.

A principios de la década de 1950, varios grupos identificaron y aislaron cepas de *E. coli* que a menudo presentaban una forma de reproducción sexual, cuando entre los organismos unicelulares lo común es la división celular asexual. Se abría así la posibilidad de efectuar experimentos de recombinación genética con esos organismos, cuyo ciclo vital es muy breve, mucho más que el de *Drosophila*, hasta entonces la especie favorita de los genetistas. En 1955, Jacob y su colega Élie Wollman iniciaron el estudio de la transferencia de información genética entre bacterias. En particular, pretendían identificar en qué punto del solitario cromosoma bacteriano se insertaba la información genética introducida por el fago invasor (Lwoff había estudiado el sorprendente hallazgo de que no siempre las bacterias infectadas producían de inmediato una oleada de nuevos fagos y estallaban, esto es, se lisaban). En ocasiones, el material genético del fago entraba en letargo y, hasta que algún mecanismo lo activaba, se reproducía a sí mismo al compás del material genético del hospedador: cada vez que se replicaba el ADN bacteriano y se dividía la célula. Ese tipo de infección vírica se denomina lisogenia y, el virus que la provoca, provirus, o profago. En principio cabía abordar la búsqueda del escondrijo del mensaje genético siguiendo el mismo método empleado para la identificación de los genes que conferían coloración roja y blanca a los ojos de *Drosophila*, a saber, efectuando cruzamientos repetidos y analizando las características heredadas por la descendencia cuyo material genético se hubiera recombinado. Ese método resultaba especialmente adecuado al caso de los fagos, puesto que se activaban al someterlos a luz ultravioleta, lo que instaba la liberación de una oleada de fagos por parte de las bacte-

rias portadoras del gen aletargado, identificándolas como tales.

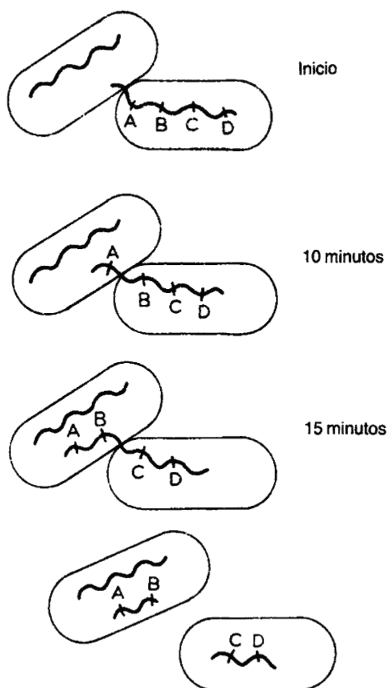


Figura 8.2 Experimento del *coitus interruptus*. La inyección del cromosoma de una bacteria en otra célula bacteriana tarda varios minutos. Interrumpiendo el proceso se efectúa el recuento de los genes situados a lo largo del cromosoma. En este ejemplo hipotético, en el tiempo de ensayo sólo se han transferido dos de los cuatro genes.

Wollmann y Jacob encontraron un procedimiento sencillo para mensurar los genes del cromosoma bacteriano. Reunieron cepas «femeninas» de *E. coli* (las que reciben el ADN de la pareja), afectadas de ciertas mutaciones, con *E. coli* masculinas (la variedad que, cuando disfruta de esa oportunidad, dona su ADN a la pareja); podía así efectuarse la transferencia de material genético. Seguidamente, a intervalos regulares tomaban una muestra de bacterias y la examinaban para com-

probar la eficacia con que se había transferido la información genética normal a la cepa mutante. Su primer gran hallazgo fue que el paso de la información completa de una bacteria a otra tardaba hasta dos horas, aun cuando esa especie solía dividirse cada veinte minutos. Lentamente, el cromosoma de la bacteria masculina abandonaba la célula, exprimido cual si se tratara de pasta de dientes, y se introducía en la femenina. El segundo gran hallazgo fue determinar cómo discurre ese proceso.

Supóngase que en uno de esos experimentos la hembra mutante no exhibe cuatro propiedades particulares, por ejemplo, A, B, C y D, por carecer de los genes funcionales correspondientes. El equipo encontró que, si detenían los apareamientos al cabo de ciertos intervalos bien definidos (por razones obvias ese experimento se conoce por el del *coitus interrupts),* por ejemplo a los diez minutos, se había transferido a las hembras únicamente el gen que determinaba la propiedad A; a los 20 minutos habían pasado los genes A y B; por fin, al cabo de media hora se habían transferido los cuatro genes. El experimento proporcionaba un método de recuento de los genes situados a lo largo del cromosoma, una medida de la cantidad de cromosoma transferido hasta la interrupción del apareamiento, lo que resultó de utilidad en las investigaciones de Jacob y Monod sobre la activación y desactivación de los genes; de ello trataremos también en el próximo capítulo. Pero también se benefició de esos resultados otra serie de experimentos, en los que se determinó la rapidez con que el ADN podía comenzar el control de la síntesis de nuevas proteínas al transferirlo de una célula a otra.

A mediados de la década de 1950 no se dudaba ya de que la síntesis de proteínas tenía lugar en los ribosomas; resultó natural, por tanto, suponer que el ARN de los ribosomas constituía el molde para la elaboración de polipéptidos. Los trabajos de Paul Zamecnik y sus colegas, del Hospital General de Massachusetts, aportaron las pruebas fundamentales en ese sentido. Efectuaron una serie de cuidadosos ensayos valiéndose de un isótopo radiactivo del carbono, ^{14}C, con el que marcaban aminoácidos que seguidamente inyectaban en ratas.

Se mataba luego a las ratas y se les trituraba el hígado, donde la síntesis de proteínas es especialmente acusada; a continuación se intentaba localizar el destino de los aminoácidos. En uno de los experimentos, en el que se mataba a las ratas al cabo de diversos intervalos de haberles inyectado los aminoácidos marcados, Zamecnik comprobó que los átomos de carbono radiactivo aparecían en primer lugar en los ribosomas, mostrándose después en el resto de la célula en forma de cadenas de proteínas completas. Algún proceso localizado en los ribosomas era el responsable de la incorporación de los distintos aminoácidos a las proteínas. Otros experimentos establecieron, por eliminación, que el resto de componentes celulares, núcleo incluido, no participaba directamente en la síntesis proteica. En cierto modo, sin embargo, esa conclusión propició la formulación de deducciones equivocadas.

En la segunda mitad de la década de 1950, en diversos laboratorios, repartidos por todo el mundo, se realizaron descubrimientos de importancia decisiva para la interpretación del mecanismo por medio del cual se emplea el código genético almacenado en el ADN para elaborar proteína. En el Laboratorio Nacional norteamericano de Oak Ridge, Tennessee, Elliot Volkin y Lazarus Astrachan, valiéndose de una técnica similar de mareaje radiactivo, demostraron que al poco de invadir el -fago una bacteria se elabora una pequeña cantidad de ARN. Tras cuidadoso análisis de las células se estableció, en 1956, que la estructura de ese ARN guardaba gran similitud con un monofilamento de ADN: una serie de bases que mimetizaba la proporción de bases del ADN del fago invasor, no la del ADN de la bacteria invadida. En 1959, Sam Weiss, de los Laboratorios Nacionales Argonne, de Chicago, avanzó un paso más. Partiendo de ADN y un extracto de las células bacterianas, Weiss añadió a la mezcla los cuatro nucleótidos que constituyen las bases del ARN y comprobó que, en efecto, se sintetizaba ARN, probablemente valiéndose de la información (el código) del ADN y la maquinaria (las enzimas) de las células disgregadas. De vuelta en París, a Jacob y Monod, que durante 1957 y 1958 contaron con la colaboración de Arthur Pardee, de la Universidad de California y tempo-

ralmente en Francia, les intrigó la gran velocidad con que los genes que invaden una célula extraña subvierten su maquinaria y dan comienzo a la elaboración de material codificado por su propio ADN. Se deducía de esa rapidez que no se fabricaban substancias de peso molecular elevado (por ejemplo ribo- somas) antes de iniciarse la síntesis de nuevas proteínas, sino que el ADN elaboraba de inmediato algún mensajero, de estructura sencilla. Puesto que en la célula no se detectaban niveles elevados del mensajero, sin duda se degradaba después de su utilización. Apoyados en ese razonamiento se efectuaron ensayos que habrían de demostrar que, en efecto, al extraerse el ADN de una célula se detenía la síntesis de proteínas, aun conservándose los ribosomas. Las «fábricas» de proteína no podían actuar por cuenta propia, sino únicamente guiadas por los hasta entonces invisibles mensajeros del ADN.

Desde una perspectiva histórica, la consecuencia parece obvia. Cuando un fago invade una bacteria, su ADN elabora de inmediato y con gran rapidez una forma de ARN que constituye una réplica complementaria exacta (salvo por la sustitución de U por T) de una de las hebras del ADN de la hélice. Ese ARN mensajero se desplaza entonces hasta los ribosomas bacterianos; las células bacterianas siguen a ciegas las instrucciones del ARN y sintetizan las proteínas que interesan al fago, no las que convienen a la bacteria. Y de ese modo deben actuar los ribosomas en circunstancias normales, salvo que entonces siguen las instrucciones dictadas por el código genético de un ARN que se ha obtenido por copia del ADN de la propia célula. Los ribosomas no son más que máquinas bobas, que sintetizan proteínas a ciegas de acuerdo con cualesquiera instrucciones que se les dé, cual si se tratara de una fábrica automatizada donde se siguiera a pies juntillas las instrucciones de una cinta de ordenador. Para alterar el proceso de producción no es necesario levantar una fábrica nueva, sino que basta cambiar las instrucciones de la cinta. Sin embargo, en 1960 debía aún producirse algún acto de inspiración para que se reunieran todas las piezas y se lograra una perspectiva global del funcionamiento de la célula. Ese golpe de inspira-

ción derivó de una reunión informal de varios miembros del círculo íntimo de científicos empeñados en la resolución del código, celebrada en abril de 1960 en las habitaciones que Sydney Brenner tenía en Cambridge. Asistieron Crick y Jacob, además de Brenner y dos o tres científicos más, que se trasladaron de Londres a Cambridge al concluir un congreso de la Sociedad de Microbiología. La asamblea de Cambridge constituyó el catalizador que habría de instar una interpretación total de cómo se sirve la célula del código genético para elaborar proteínas y se tradujo en un artículo de Jacob y Monod donde se reunían en un conjunto coherente la totalidad de piezas fragmentarias de información disponibles a la sazón; más importante aún, en la descripción de los mecanismos involucrados se empleaban frases y términos tan apropiados que los procesos aparecían claros como el agua.

Llegados a ese punto, comparando notas y proponiendo ideas sin inhibición, alguna Crick y sus colegas comprendieron por fin que el ribosoma era tan sólo un cabezal de lectura, y que la información que utilizaba procedía del ADN, a través de un mensajero de ARN (la expresión «ARN mensajero», o ARNm, fue una de las invenciones de Jacob y Monod). Tiempo después, Crick consideró que el no haber advertido antes la necesidad de que existiera un mensajero había sido «el gran error de la biología molecular»;[91] al dispersarse, los componentes del grupo de Cambridge hicieron extensivas a sus respectivos colegas las novedades fruto de sus reflexiones y, por añadidura, decidieron hallar el mensajero e identificarlo. Jacob y Brenner fueron a pasar ese verano al Instituto de Tecnología de California, donde pudieron charlar con Delbrück (a quien no convencieron) y Meselson, cuyos experimentos de gradiente de densidades les proporcionaron el medio de localizar el mensajero. En sus nuevos ensayos marcaron los componentes celulares con isótopos pesados y átomos radiactivos y resiguieron la vía seguida por el ARN del fago al infectar bacterias. Encontraron lo que andaban buscando.

---

[91] Judson, página 433.

Por aquella misma época, pero utilizando un enfoque distinto, un grupo del laboratorio de Watson, en Harvard, descubrió también el esquivo ARN mensajero. En otoño, de vuelta en París, Jacob preparó con Monod el gran artículo que habría de responder prácticamente a todas las preguntas formuladas por Crick en su clásico «Sobre la síntesis de proteínas». La respuesta se llamó «Mecanismos genéticos de regulación de la síntesis de proteínas»; llegó al *Journal of Molecular Biology* el 28 de diciembre de 1960, publicándose en 1961. Por fin se comprendían los *mecanismos* de la célula, o cuando menos sus rasgos generales. En 1965, Jacob, Monod y Lwoff recibieron el premio Nobel de fisiología y medicina por sus trabajos. Por primera vez en tres décadas se otorgaba el galardón a un científico francés, que bien merecido lo tenía. Sin embargo, pese a los esfuerzos de Monod, Jacob, Crick y los restantes científicos, en 1960 seguía sin resolverse el código: nadie sabía qué aminoácido determinaba cada triplete de bases. Ese logro se alcanzaría inmediatamente, pero no fue obra de ninguno de los componentes del grupo dedicado a la resolución de la clave, que durante tiempo lo habían considerado «su» problema.

RESOLUCION DEL CODIGO

Un libro, como el mensaje genético de la doble hélice, es lineal. Pero resulta imposible plasmar la historia de la doble hélice siguiendo un relato lineal. Como suele ocurrir en la ciencia, en la historia participa mucha gente, en diversos lugares, pero en intervalos temporales que se solapan; sólo puede observarse la tela entera tejiendo cada hilo de la historia por separado y retirándose a observar el tapiz acabado. A veces deben desandarse un par de pasos para recoger un hilo distinto y descubrir su relación con los que ya se han tejido. Igual ocurre con el relato de la resolución final del código genético. Hemos de retroceder, desde el febril interés del grupo de íntimos en los alojamientos de Brenner en el Cambridge de 1960, hasta los trabajos que se realizaban a media-

dos de la década de 1950 en un contexto distinto, pero relacionado: la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York.

Desarrollaban esos trabajos Marianne Grunberg-Manago, bioquímica francesa que trabajaba en los Estados Unidos, y Severo Ochoa, nacido en España pero que había tomado ya la nacionalidad norteamericana. Los estudios se centraban en el ATP, importante molécula que en los organismos actúa de transportador de energía y que puede describirse como un nucleótido que lleva unidos en uno de sus extremos dos grupos fosfato adicionales. El grupo de Nueva York investigaba el papel desempeñado por el ATP en su calidad de transportador de energía; en uno de los experimentos, Grunberg-Manago «cebaba» diversas enzimas con ATP para observar el uso que hacían de él. Los resultados arrojados por uno de esos ensayos se apartaron totalmente de lo esperado. En vez de emplear la energía de los grupos fosfato de alguna de las formas previstas, una de las enzimas elaboraba con el ATP una curiosa substancia. Sorprendida, pero con clara conciencia de que lo inesperado podría encerrar tanto interés como los trabajos que tenía previsto desarrollar, Grunberg-Manago dedicó meses enteros a dilucidar lo que ocurría. Por fin, identificó el misterioso producto de las reacciones que tenían lugar en el tubo de ensayo: la enzima había tomado el ATP y, tras desechar los grupos fosfato terminales adicionales, había reunido los nucleótidos en una larga cadena de ácido nucleico. Se trataba de un ácido nucleico extraño, si se compara con los ARN que habitualmente poseen las células: una ristra de azúcares y fosfatos empalmados en cadena, como es común, pero en este caso con un solo tipo de base unida a los azúcares, una repetición interminable del «mensaje» AAAAAA... A la enzima se le dio el nombre de polinucleótido fosforilasa, que viene más o menos a describir su función, y el sencillo ácido nucleico que elaboraba se apodó poli-A. Poco después se descubrió que esa enzima era igualmente capaz de transformar las moléculas equivalentes que portaban guanina, uracilo o cisteína (GTP. UTP o CTP) en ristras de poli-G, poli-U o poli-C. De modo semejante trataba las mezclas de

adenina y uracilo, por ejemplo, elaborando cadenas de poli-AU, en las que las dos bases se distribuían al azar, sin seguir un orden particular. Nadie conocía la función desempeñada por esa enzima (ni tampoco se conoce hoy con seguridad lo que hace, salvo que no es la enzima que empalma los nucleótidos en la célula). Lo cual no impidió que los bioquímicos explotaran sus notables propiedades.

Uno de esos bioquímicos era Marshall Nirenberg. Nacido en Nueva York en 1927, Nirenberg se licenció en zoología por la Universidad de Florida en 1948, pero se recibió de doctor relativamente tarde, en 1957, por la Universidad de Michigan. En efecto, acabó los trabajos de doctorado contando 30 años, justo cuando el grupo de Grunberg-Manago y Ochoa descubrían casualmente un modo de obtener ARN artificial (pero estúpido). Recién doctorado. Nirenberg se incorporó a los Institutos Nacionales norteamericanos de la Salud (NIH), en Washington DC, donde pronto conoció a Johann Matthaei, bioquímico alemán que se trasladó a los Estados Unidos a finales de la década de 1950 para desarrollar investigación de postdoctorado en calidad de becario de la OTAN.

Nirenberg y Matthaei centraron su interés en la creación de las condiciones adecuadas para lograr la síntesis artificial de proteínas, condiciones controladas en las que pudiera someterse a ensayo la actividad de los diversos componentes celulares, así como identificar sus respectivos papeles en el proceso. Tal sistema, denominado «libre de células» por carecer de células enteras (si bien, por supuesto, contenía componentes celulares), derivaba de los trabajos de investigadores como Zamecnik, al que ya hemos mencionado, y Alfred Tissieres, de Harvard, quien desarrolló un sistema parecido valiéndose de células de *E. coli* trituradas, en vez de hígado de rata. El grupo del NIH abordó el problema desde un ángulo de ataque distinto del que adoptaron Crick, Brenner. Jacob. Monod y sus colegas. Por ser bioquímicos, desde el principio su perspectiva fue distinta; en cierto modo forasteros, nuevos en el arte de los trabajos de postdoctorado, poseían la ventaja de la frescura, de no estar ligados por los «conocimientos esta-

blecidos», como la convicción de que los ribosomas contenían el molde de ARN, creencia que por entonces entorpecía las reflexiones del círculo de íntimos. Pero sí estaban al corriente de la bibliografía, y sabían que el ARN constituía un componente esencial del mecanismo de fabricación de proteínas. Emprendieron la creación de un sistema libre de células con el que pudiera traducirse artificialmente a proteína el mensaje contenido en las moléculas de ARN. A principios de 1961 ya empleaban la expresión «ARN mensajero», independientemente de que la hubieran inventado Jacob y Monod. Nirenberg y Matthaei sabían exactamente qué buscaban, y emprendieron una larga y meticulosa serie de experimentos para encontrarlo; en sus trabajos no había lugar para la casualidad.

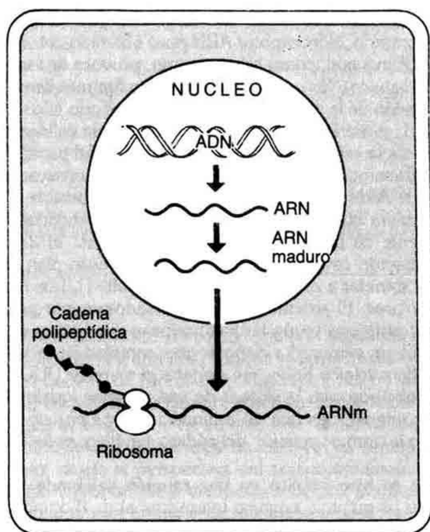


Figura 8.3 En las células eucariotas, como las que constituyen nuestro organismo, el proceso de traducción del ADN contenido en el núcleo a cadenas proteicas que mantengan el organismo en funcionamiento comprende varias etapas.

En primer lugar pusieron a punto un sistema libre de células, derivado de un diseño de Tissieres, quien les informó de

valiosos detalles. En un tubo de ensayo se reunían ribosomas y una mezcla de ácidos nucleicos, todo ello bajo las condiciones adecuadas de temperatura, acidez, etcétera, de tal modo que, al añadir aminoácidos al sistema, se elaboraban proteínas. Hasta ahí nada nuevo. Cuando al sistema se le añadía ARN extraído de ribosomas se advertía tan sólo un ligero aumento de la eficacia de la síntesis proteica, indicio de la escasa información que portaban los ribosomas. Por el contrario, al incorporar ARN puro obtenido del virus del mosaico del tabaco (virus que, como cabe suponer, provoca una enfermedad en las plantas de tabaco), los resultados fueron mucho más llamativos: un aumento vertiginoso de la producción de proteínas. Todo ello sucedía a principios de 1961, y por sí solo hubiera constituido una valiosa confirmación de la realidad de la existencia del ARN mensajero y del papel que le correspondía. Sin embargo, Nirenberg y Matthaei querían ensayar en el sistema la actuación de ARN artificial, la forma más sencilla posible de código genético. Cualquiera que trabajara en ese tipo de investigaciones podía disponer fácilmente de poli-U, poli-A y poli-AU; así, el 22 de mayo de 1961, y de acuerdo con las previsiones del cuidadoso plan experimental, correspondía someter a ensayo la cadena de poli-U. Los resultados fueron espectaculares. El sistema acelular, cuidadosamente puesto a punto para sintetizar proteínas según las instrucciones que dictara cualquier ARN que se le añadiera, comenzó a elaborar gran cantidad de cadenas de fenilalanina. El ácido nucleico bobo que portaba el mensaje UUUUU... había ordenado a los ribosomas la síntesis de una proteína igualmente monótona, que no contenía más que un aminoácido: *phe.phe.phe.phe*.... Se había resuelto la primera porción del código genético; poli-U se traducía a poli-*phe*.

La noticia se hizo pública en una reunión celebrada en Moscú ese mismo verano (el quinto Congreso Internacional de Bioquímica). A Nirenberg, joven investigador que carecía de reputación, se le concedieron diez minutos para presentar sus trabajos en una de las salas menores. Tan sólo un puñado de personas conocía la importancia de la obra, que no se había publicado aún, pero entre la escasa audiencia se contaba Me-

selson, a quien, según palabras propias, «el golpe le dejó tumbado».[92] Meselson fue inmediatamente a ver a Crick, que presidía una de las sesiones de clausura del congreso, y le comunicó las noticias; a su vez. Crick reorganizó su propia sesión de modo que Nirenberg pudiera presentar de nuevo su trabajo, en la sala principal y ante la totalidad de participantes en el congreso. «Al acabar la presentación», recuerda Meselson, «corrí hacia Nirenberg y le abracé. Y le felicité... todo resultó muy emocionante.»[93]

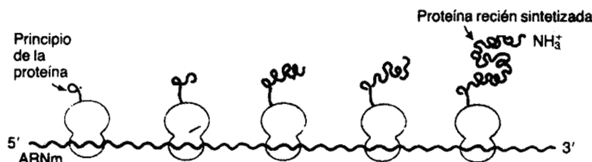


Figura 8.4 El ribosoma ensambla la cadena de proteína añadiéndole, uno a uno, los aminoácidos de que está compuesta. Al efecto avanza por un filamento de ARN mensajero y lo lee, de modo parecido a como un cabezal de magnetofón lee la cinta magnética.

Todos los que trabajaban sobre el tema abandonaron el congreso de Moscú dispuestos a ensayar el experimento por su cuenta; poco después se confirmaron y dispersaron los resultados. En 1968, cuando se había determinado ya el código genético completo a partir de su identificación de poli-U con poli-*phe.* Nirenberg recibió el premio Nobel. Por supuesto, a principios del verano de 1961 no se conocía con seguridad cuántas U necesitaba la codificación de una *phe,* aunque se sospechaba que un triplete. Instados por los trabajos de Nirenberg y Matthaei, Crick y Brenner resolvieron ese enigma en la mitad de tiempo, gracias a una serie de experimentos que destacan por la simplicidad de su enfoque. Recuérdese que la adición o sustracción de una letra del mensaje mezclaba el contenido entero a partir de ese punto; desde la perspectiva del código genético, esa mutación inutilizaría el gen y

92 Entrevista con Judson, *Eighth Day,* página 481.

93 Ibíd.

provocaría la elaboración de una pieza de proteína sin sentido (o ni siquiera eso) en lugar de una enzima funcional. La adición o sustracción de *dos* caracteres no mejora el resultado. Pero supóngase que se añaden o se quitan *tres* letras en un breve segmento de mensaje. Por ejemplo, POR DOS MIL LES DIO PAN SIN FIN puede quedar en POR FDO SMI LGL ESH DIO PAN SIN FIN, o bien. PRD OSI LLE SDO PAN SIN FIN. En ambos casos, aun cuando un breve fragmento del mensaje resulte un galimatías, el resto del mensaje sigue teniendo cierto sentido, pues el efecto global de las «mutaciones» es justo la extracción o adición de una palabra de tres caracteres. Un gen que haya sufrido ese tipo de alteración bien pudiera seguir siendo funcional, al menos en parte, pues determinaría la producción de una proteína que sólo habría sufrido variación en unos pocos aminoácidos. Eso precisamente demostraron Crick y Brenner, y sus colegas, valiéndose de cepas mutantes de fago. El artículo donde anunciaban sus resultados se publicó en la última edición de 1961 de *Nature*, bajo el título de «Naturaleza general del código genético para proteínas». Estableció de una vez para siempre que cada aminoácido viene codificado por un grupo de tres bases, que el código no se solapa, que la secuencia de bases se lee a partir de un punto de partida fijo y, casi como un anexo, que el código debe ser «degenerado», puesto que existiendo 64 tripletes distintos y sólo 20 aminoácidos que codificar, algunos aminoácidos debían estar determinados por más de un triplete, o «codón», como denominó Brenner a la unidad elemental de mensaje genético.

Se tardó cinco años más en resolver el resto del misterio y en identificar con exactitud los codones que determinaban cada aminoácido (trabajos que se desarrollaron en gran parte en el laboratorio de Ochoa a base de sintetizar diversos tipos de ARN y analizar las proteínas que generaban en un sistema acelular); empero, la aparición de ese trabajo justo en el último *Nature* del año señaló, efectivamente, el fin de la investigación en pos de la doble hélice. No es coincidencia que el año siguiente, 1962, se otorgara el premio Nobel a Crick, Watson y Wilkins (el de fisiología y medicina) y a Kendrew y

Perutz (el de química). Desde entonces, las grandes aventuras de la biología molecular *partirían* a sondear otros misterios de la vida, más sutiles, apoyándose en lo que se sabía ya a ciencia cierta sobre la estructura en doble hélice, la naturaleza del código genético y su empleo en la síntesis de proteínas. Convendrá, por tanto, resumir los avances del conocimiento de esos mecanismos registrados en la década de 1960 antes de abordar dos de las áreas de mayor interés de la moderna biología molecular.

FÍSICA CUÁNTICA Y VIDA

La vida depende, pues, del funcionamiento de un tipo concreto de molécula, la doble hélice de ADN, y la moderna descripción de la acción de los procesos vitales parte de la estructura del ADN. Por supuesto, el *origen* de las primeras moléculas vivas de ADN constituye materia de otra cuestión. Pero no cabe duda de que, hoy, la vida depende del comportamiento ordinario de átomos y moléculas de acuerdo con las mismas leyes que gobiernan la materia inerte, leyes que se asientan sobre la física cuántica. Los anillos glucídicos del esqueleto de las hebras de ADN y ARN, así como los diversos enlaces que unen los átomos y grupos a esos anillos, se establecen respetando las conocidas reglas del enlace covalente; la unión entre los dos filamentos de la hélice se mantiene gracias a los efectos cuánticos que generan la atracción que hemos denominado puente de hidrógeno. Y la resonancia (fenómeno que deriva exclusivamente del comportamiento cuántico de los átomos) resulta esencial para la interpretación de las estructuras fundamentales de las moléculas biológicas. Todos los procesos vitales que se desarrollan en el interior celular pueden interpretarse como la interacción entre sustancias químicas complejas en obediencia de las leyes de la física cuántica.

Aun lejos de ser trivial, la replicación de la propia molécula de la vida constituye uno de los procesos cuya comprensión resulta más sencilla. Al desenrollarse la doble hélice, en res-

puesta a la acción de una enzima que insta la rotura de los enlaces de hidrógeno, relativamente débiles, que se establecen entre los dos filamentos, las dos hebras actúan a modo de moldes a partir de los cuales se ensamblan dos nuevas cadenas, obteniéndose con ello un par de dobles hélices nuevas. Otras enzimas, las ADN polimerasas, fomentan la unión de las bases nucleotídicas de los filamentos de ADN en crecimiento, si bien su acción dista de ser directa. Sin duda se recordará que los átomos de carbono del anillo de azúcar (ribosa o desoxirribosa) están numerados siguiendo criterios químicos, de tal modo que el carbono anular que se une al grupo fosfato, puente entre dos anillos, se conoce por «3'» y por «5'»,el carbono situado fuera del anillo, en una rama unida al cuarto carbono anular. Ese carbono 5' se enlaza al siguiente grupo fosfato de la cadena, en sentido contrario. Por supuesto, no aparecen grupos fosfato en los extremos de la cadena, de modo que uno de esos átomos de carbono sólo establece unión con su molécula progenitora. Se advierte, por tanto, una diferencia entre los dos extremos del filamento del ADN: uno acaba en un carbono 5' y el otro, en efecto, en un carbono 3'. Los dos finales de cadena se denominan, respectivamente, extremo 5' y extremo 3'; en la doble hélice de ADN, las dos hebras están dispuestas en sentido contrario: el extremo 5' de un filamento coincide con el 3' del otro en una misma terminación de la doble hélice.

El interés de esa observación podría ser circunstancial, pero se ha demostrado por medio de cuidadosos experimentos que la síntesis de los filamentos nuevos de ADN siempre comienza a partir del extremo 5' y avanza hacia el 3'. Puesto que, al desenrollarse, la hélice de ADN deja siempre libres una hebra que comienza por el carbono 3' y otra que empieza por el 5', ¿cómo pueden replicarse ambas a la vez? En una serie de preciosos experimentos, Reiji Okazaki demostró que sólo el filamento que acababa en el carbono 3' se copiaba sin solución a partir del extremo libre, esto es, la *copia* empezaba por un carbono 5' y procedía, por polimerización, en dirección al 3'. El otro filamento se copiaba algo más lentamente, como una colección de fragmentos sintetizados todos ellos en senti-

do 5' → 3'; de hecho, «hacia atrás»: empezando por la horquilla de desenrollamiento y avanzando un breve trecho hacia el extremo libre. Al desenrollarse algo más la hélice se copiaba de nuevo un fragmento, que ulteriormente enlazaría al anterior una enzima distinta, obteniéndose así un filamento continuo de ADN recién sintetizado.

Hemos entrado en los detalles de este ejemplo para destacar cómo encajan en el marco de la física y química cuánticas incluso las complejidades más sutiles de la vida celular. Aun habiéndose tratado también de una simplificación del asunto, no podremos, sin embargo, abordar con ese detalle la mayoría de los mecanismos que aseguran la copia fiel del ADN o la traducción exacta del código de ADN a proteína. Por ejemplo, se descubrió con fascinación que durante la réplica del ADN se sintetizaba en primer lugar un breve fragmento de ARN y que el nuevo filamento de ADN crecía en realidad a partir del extremo 3' de ese ARN cebador, que se elimina al completarse la cadena de ADN. También la acción de las enzimas que provocan el desenrollamiento se interpreta hoy por medio de reacciones en las que interviene el ATP. Para adentrarse en los detalles habrá de consultarse cualquier texto actual de bioquímica.[94] Pero sí resumiré brevemente los pasos del proceso mediante el cual se elaboran las proteínas, sin olvidar que en cada uno de ellos intervienen aspectos de índole química cuyos detalles no han empezado a comprenderse con cierta claridad hasta hoy mismo.

El primer paso consiste en la síntesis de un filamento de ARN, una molécula de ARN que resulta exactamente complementaria a parte de una de las cadenas de la doble hélice de alguno de los cromosomas. De alguna forma, el ADN se desenrolla en el sitio preciso, y en la extensión justa, para permitir la síntesis de un ARNm que resulta ser copia de un segmento de mensaje genético (un gen) que porta la información necesaria para fabricar una proteína. Las reacciones

---

[94] Por ejemplo, la *Bioquímica* de Lubert Stryer; Reverté, Barcelona, segunda edición. 1982.

químicas involucradas necesitan el aporte de energía, que corre a cargo de las uniones fosfato, ricas en ella. Todas las bases nucleotídicas que se utilizan en la síntesis del ARNm se presentan enlazadas a un grupo de dos fosfatos, un pirofosfato; se denominan nucleótidos activados (el ATP es la forma activada del nucleótido de adenina). Tras su síntesis, el ARNm abandona el núcleo y sale al citoplasma celular, enrollándose de nuevo el ADN cromosómico, que guardará esa importante información hasta que deba emplearse de nuevo. Entre las bases que constituyen el esqueleto de azúcar y fosfato del ARNm se cuenta el uracilo, en lugar de la timina, propia del ADN, pero incluso esa diferencia se acomoda a las leyes de la física cuántica, puesto que la capacidad del uracilo para establecer enlaces de hidrógeno es exactamente igual a la que exhibe la timina y, en la transmisión de la información que portan los genes, lo verdaderamente importante es la formación de enlaces de hidrógeno. Esos puentes de hidrógeno del ARNm se utilizarán de inmediato para el apareamiento con otras bases y, por tanto, para dirigir la síntesis de una cadena polipeptídica.

Esas otras bases, tripletes aislados que componen cada uno de ellos una palabra del código genético, un codón, se encuentran unidas a un extremo de otra especie molecular de ARN, el ARN de transferencia. El otro extremo de la molécula de ARNt se engarza a una molécula de uno de los aminoácidos utilizados en la fabricación de las proteínas, el aminoácido que corresponda, de acuerdo con el código genético, al codón que porte ese ARNt en particular, o, en puridad, al *anti*codón. El triplete de bases ubicado en la molécula de ARNt es el reflejo complementario del juego de bases del ARNm mensajero, y es el codón del ARNm el que casa con algún anticodón de ARNt. En 1965, un equipo encabezado por Robert Holley, de la Universidad de Cornell, determinó la estructura completa de una molécula de ARN de transferencia (en realidad se trataba de ARNt de levadura, pero se han resuelto desde entonces otros ARNt con detalle similar y se ha comprobado que su estructura general es la misma). Encontraron que la molécula constaba de una sola cadena de

ARN, enrollada sobre sí misma formando varios bucles: en un extremo aparece una horquilla, que exhibe de manera destacada el triplete del anticodón, mientras que otros segmentos de la molécula se unen entre sí por medio de enlaces de hidrógeno tendidos entre bases complementarias. A ambos lados de la molécula se proyectan dos bucles y, en el lado opuesto al del anticodón, en el extremo libre 3' de la cadena, se encuentra el sitio al que puede unirse un residuo de aminoácido. En 1968 Holley compartió el premio Nobel por esos trabajos.

TABLA 8.1: EL CÓDIGO GENÉTICO

PRIMERA	SEGUNDA POSICIÓN				TERCERA
POSICIÓN	U	C	A	G	POSICIÓN
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Paro	Paro	A
	Leu	Ser	Paro	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gin	Arg	A
	Leu	Pro	Gin	Arg	G
A	lie	Thr	Asn	Ser	U
	lie	Thr	Asn	Ser	C
	lie	Thr	Lys	Arg	A
	Met/ comienzo	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

Para leer el código genético en aminoácidos deben tomarse las bases de tres en tres, en tripletes. Esta tabla permite traducir cualquiera de los codones a su correspondiente aminoácido (por ejemplo, el triplete AGU se traduce a Ser). Tres tripletes distintos determinan el «paro» y una sola instrucción señala el comienzo del mensaje-genético.

Posteriormente, en estudios con rayos X, se ha demostrado que el pagamiento de la molécula sobre sí misma forma dos segmentos en hélice, uno de ellos próximo al extremo del anticodón y el otro cerca de los extremos libres; un pliegue de la porción central confiere a la molécula una conformación general que recuerda una «L». El ARN de transferencia con-

tiene, además de las cuatro habituales del ARN mensajero, varias bases poco usuales; de hecho, la presencia de esos componentes extraños ayudó a Holley y sus colegas a resolver la estructura detallada de la molécula. Empero, lo más importante, en lo que atañe al funcionamiento de la célula, es que el ARNt porta un anticodón en un extremo y un aminoácido (el que corresponda a ese anticodón) en el otro, unidos por un filamento de ARN modificado, que puede considerarse, esquemáticamente, una doble hélice plegada sobre sí misma.

Existen alrededor de 40 tipos distintos de ARNt, aproximadamente un par para cada aminoácido, sin duda debido a lo redundante del código genético. Pesan alrededor de 25.000 dalton cada uno, y todos se unen a su respectivo aminoácido por medio de un enlace covalente de alta energía, extraída de una molécula de GTP, trifosfato de guanosina, molécula similar al ATP. Su estructura, poco habitual, los hace fascinantes; también el que constituyan, literalmente, el lazo de unión entre los ácidos nucleicos y los aminoácidos, y que la peculiar tarea que desempeñan en las células les haga semejar enzimas (que desempeñan una función específica), aun siendo su estructura fundamental la de un ácido nucleico, una molécula «instructora». Quizá se contaran los ARNt entre las primeras moléculas de la vida y, desde la primigenia aparición de la vida sobre la Tierra, sus propiedades hayan definido en gran medida el progreso seguido por la evolución molecular, en un sentido, hacia el logro de moléculas que almacenaran la información con más eficacia, el ADN, y, en otro, hacia el logro de obreros moleculares más eficaces, las proteínas. Sin embargo, la síntesis proteica requiere en la célula actual algo más que información, que aporta el ARNm, y una fuente de los aminoácidos pertinentes, el ARNt. Precisa del taller de trabajo donde se utilice la información para construir las largas cadenas polipeptídicas; ese taller es el ribosoma.

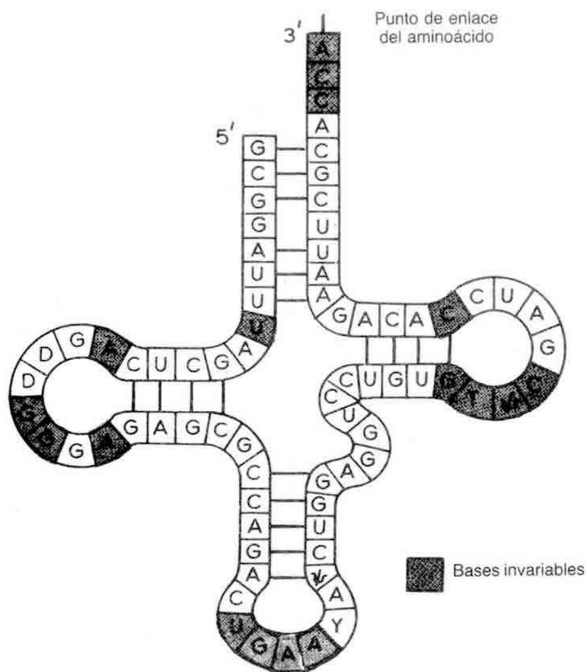


Figura 8.5 Estructura de una molécula de ARN de transferencia. Suelen contener unas 80 bases, enlazadas formando una sola cadena; a uno de los extremos, que siempre acaba en la secuencia CCA, se une un aminoácido específico. Además de las bases habituales del ARN mensajero, el ARNt contiene componentes menos comunes, que se señalan aquí con los símbolos que no corresponden a G, U, A o C. Los enlaces de hidrógeno mantienen la conformación característica del ARNt, que presenta un triplete de bases no apareadas, el denominado anticodón, en el extremo opuesto al que ocupa el aminoácido. Se emplea el anticodón para engarzar el ARNt al codón correspondiente del ARNm. (Reproducido, con autorización, de la figura 15.6 de la *Biology* de Curtis, op. cit.)

Los ribosomas constituyen moléculas verdaderamente imponentes. Su masa alcanza los tres *millones* de dalton, de la cual más del 60 por ciento corresponde a ARN (ARN ribosómico). Por supuesto, tanto el ARNr como el ARNt los elabora la célula a partir de la información almacenada en el ADN. A partir del molde de ADN se copia una larga cadena de ARN,

que las enzimas pertinentes se encargan de escindir en diversos fragmentos; se reordenan éstos y se les añade el equivalente a un tercio de proteína, obteniéndose un ribosoma y una molécula de ARNt. En el ribosoma se distinguen dos porciones: una contiene la molécula de ARN, de un millón de dalton; la otra pesa la mitad. Unidas, constituyen una esfera irregular con una hendidura (el «ecuador») que la divide en dos porciones desiguales, una equivalente a dos tercios y la otra a un tercio de la estructura. Los biólogos moleculares están empezando a determinar los detalles del uso que hace el ribosoma de la información contenida en el ARNm, y de los aminoácidos que aporta el ARNt, para ensamblar las cadenas polipeptídicas, pero no entraremos aquí en ellos. Veamos, sin embargo, una imagen simplificada de su actuación.

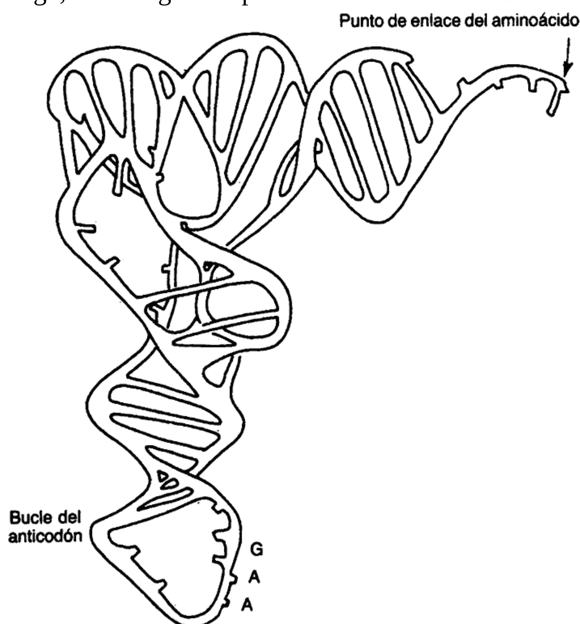


Figura 8.6 La forma real de la molécula de ARNt presenta un aspecto parecido al que muestra aquí.

El ribosoma engarza por el extremo 5' una molécula de ARNm, que puede medir miles de bases, y «lee» las tres primeras bases del mensaje genético codificado en la molécula. Del caldo de productos químicos activos que constituye el citoplasma selecciona una molécula de ARNt que posea el anticodón adecuado para complementar esa palabra de tres caracteres y lo sujeta temporalmente a la molécula de ARNm, ayudándose de enlaces de hidrógeno. Resulta factible ese proceso gracias a que el triplete de bases del codón del ARNm encaja y forma puentes de hidrógeno con las bases complementarias del anticodón. En el otro extremo de la molécula de ARNt que sostienen el ribosoma y el ARNm se encuentra un aminoácido, el que especifica el triplete de bases del ARNm. Un enlace de alta energía mantiene unido el aminoácido al ARNt. A continuación, el ribosoma «lee» el siguiente triplete de bases, la palabra que sigue en el mensaje genético, y alinea junto al anterior el ARNt que corresponda, acompañado de su aminoácido. Se liberan entonces de sus moléculas de ARNt los dos aminoácidos y los empalman las enzimas correspondientes sirviéndose de la energía contenida en los enlaces. Abandona el ribosoma la primera molécula de ARNt, que irá en busca de otro aminoácido por el citoplasma; el ribosoma avanza por el ARNm, lee el siguiente triplete de bases y repite el proceso entero. Poco a poco va sintetizándose la cadena de polipéptido, siempre desde el extremo que contiene el grupo amino terminal hacia el que contiene el carboxilo terminal. Tras avanzar el ribosoma cierto trecho por el ARN mensajero, leyendo su mensaje y traduciéndolo a proteína, otro ribo- soma se incorpora al extremo 5' y ejecuta también el proceso. En una misma molécula de ARNm pueden actuar simultáneamente varios ribosomas, de tal modo que a partir de una sola cadena de ARNm llegan a sintetizarse centenares de moléculas proteínicas idénticas.[95] Cuando el

[95] Enlaza todo ello con una cuestión que no puedo dejar de abordar con más detalle. ¿Cómo evita la célula la acumulación de grandes cantidades de una misma proteína mientras los ribosomas se dedican diligentemente a reseguir la hebra de ARNm y traducir su mensaje *ad infinitum*? Según parece, el extremo 3' de las moléculas de ARNm mensajero recién sintetizadas presenta

ribosoma llega al final del mensaje, libera una cadena polipeptídica entera que, con ayuda de otras enzimas, se pliega y adopta una conformación tridimensional específica que confiere a la proteína sus propiedades particulares. El ribosoma queda entonces en libertad para ir en busca de otra molécula de ARNm *(cualquier* molécula de ARNm) y sintetizar otra proteína *(cualquier* proteína). En todos esos pasos, el proceso depende directamente de las reglas dictadas por la química cuántica. Se forman y se rompen enlaces de hidrógeno; se aporta energía al establecimiento de enlaces covalentes fuertes; incluso el plegamiento final de la proteína le otorga una configuración que, en términos energéticos, resulta la más estable para esa molécula. Por fin, veamos que la física cuántica también es responsable de las alteraciones que sufre el código genético (las mutaciones), que constituyen el motor de la evolución.

Uno de los caracteres del código genético de una molécula de ADN puede cambiar accidentalmente (puede lesionar la molécula un fotón de luz ultravioleta, copiarse incorrectamente una base en el transcurso de la división celular, insertarse o perderse una base por error o puede alterarse el orden de las bases durante la recombinación). Sea cual fuere la causa, la maquinaria celular, que opera a ciegas ateniéndose a las leyes de la física, copiará el mensaje de que dispone y lo empleará en la síntesis de proteínas. Esos polipéptidos corresponden tanto a la estructura de los organismos vivos como a las enzimas que controlan el funcionamiento del organismo. La alteración del mensaje genético provocará el cambio de una proteína estructural o de una enzima, según qué mensaje genético haya resultado afectado, lo cual alterará, en la mayo-

---

una cadena de moléculas (una cola) que no guardan relación alguna con el código genético. A medida que discurre la traducción, la cola decrece; los ribosomas escinden a su turno un fragmento de ella al llegar a la traducción de ese gen. Agotada la cola, tras haber pasado por ese punto centenares de ribosomas, ciertas enzimas degradan la molécula de ARNm en sus partes constituyentes, que se reciclan. Se detiene entonces la síntesis de esa proteína.

ría de los casos de forma sutil, la eficacia del funcionamiento del organismo entero. Si el cambio resulta perceptible, lo habitual es que el organismo opere con menor eficacia y pierda la lucha darwiniana por la supervivencia. Sin embargo, en ocasiones esas variaciones son benéficas, el organismo actúa mejor, y la mutación se dispersa. A través de ese proceso, partiendo de una molécula ancestral, que probablemente guardara más semejanza con el ARN de transferencia que con cualquier otro componente de la célula actual, ha llegado a producirse el ser humano, como las restantes formas de vida que pueblan la Tierra.

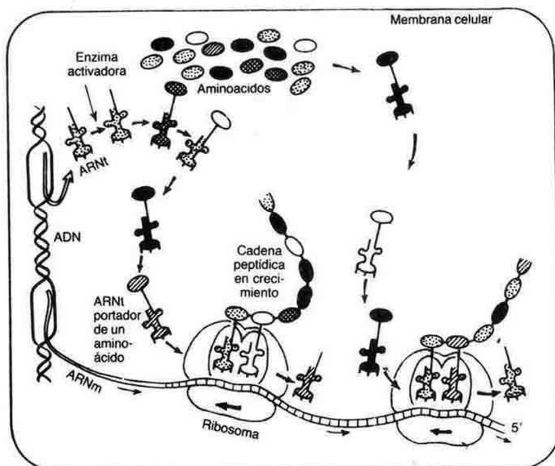


Figura 8.7 Síntesis de proteínas en una célula bacteriana. El ADN proporciona las instrucciones a seguir en la elaboración de un mínimo de 32 tipos distintos de ARNt, cada uno de los cuales se enlaza a un aminoácido específico y lo lleva adonde se encuentre un ribosoma en plena lectura de algún ARNm, también transcrito a partir del ADN. En el ribosoma, los aminoácidos se empalman siguiendo el orden indicado; así se obtienen las proteínas que precise la célula. A medida que avanza por el ARNm, el ribosoma va añadiendo secuencialmente aminoácidos a la cadena hasta completar el polipéptido. Se libera entonces para seguir con su tarea. (Reelaborado, con autorización, a partir de la figura 15-20 de la *Biology* de Curtis, op. cit.)

Mi exposición de la moderna concepción de los cimientos de la vida ha ido todo lo lejos que he podido sin convertir esta

obra en un texto más de bioquímica. Ha llegado el momento de abandonar de nuevo el funcionamiento interno de la célula y de abordar cómo afectan en realidad al organismo entero, incluido el humano, esos cambios sutiles (aunque a veces no lo son tanto) registrados en el nivel molecular.

IX. GENES TRANSPONIBLES

En la mayoría de los trabajos que condujeron directamente al modelo de hélice bicatenaria propuesto por Watson y Crick, así como en el ataque bioquímico que desentrañó el código de la vida, se empleó material obtenido de células de procariotas. Se trata de organismos sencillos (como las bacterias) cuyo ADN, por lo general un solo filamento, flota, libre, por el interior celular. La simplicidad de esa estructura, y la del propio ADN, facilitó (en términos relativos) la extracción del ADN y la investigación de sus propiedades. Por el contrario, la práctica totalidad de las formas de vida que percibimos a través de nuestros sentidos, incluidos nosotros mismos, presenta una composición distinta. No se trata ya de que esas formas de mayor tamaño sean agregados de células que actúan en conjunción, sino de que las propias células difieren notablemente de las procariotas. En nuestras células, y en las de otros organismos pluricelulares, el ADN se encuentra empaquetado en una célula contenida dentro de otra, en el núcleo, que da nombre a ese tipo celular: eucariota, derivado de la raíz griega con que se designa la nuez de los frutos. Resulta lógico suponer que, en el transcurso de la evolución de la vida sobre la Tierra, los procariotas precedieron a los eucariotas, y eso mismo refleja su nombre.

Las células eucariotas de los organismos pluricelulares contienen cantidades considerablemente superiores de ADN que las células procariotas de las bacterias. A éstas les basta con poseer la información genética que controle la maquinaria química de una sola célula y con asegurar la copia fiel de un filamento de ADN y la segregación de las dos hebras resultantes a las dos células hijas producto de la división celular. Eso es todo. Por el contrario, todas las células de nuestro organismo poseen los planos genéticos completos que recogen el desarrollo del cuerpo entero a partir del huevo, el óvulo

fecundado, así como el funcionamiento de todas y cada una de las células especializadas que permiten la actuación eficaz de la forma adulta. En cualquier célula, bastante más del 90 por ciento de esa información no llega a emplearse nunca. Permanece bloqueada en los filamentos de ADN, que se encuentran fuertemente enrollados en los cromosomas que encierra el núcleo celular. Tan sólo se transcribe a ARN, que a su vez se emplea en el control de la elaboración de proteínas, la minúscula cantidad de información genética que se refiere a la actuación de esa célula en particular: la propia de las células hepáticas, musculares, etcétera. Pese a ello, todas las células contienen un juego entero de cromosomas, razón por la cual, en teoría, podrían clonarse los seres humanos: a partir de una célula somática se obtendría una réplica del organismo si, de algún modo, se lograra que ésta siguiera el desarrollo que corresponde al huevo embrionario.

Pero ese «de algún modo» pasa por alto gran número de cuestiones de notable complejidad. A partir del óvulo fecundado, tras unas pocas divisiones celulares y replicaciones del ADN, aparecen células que siguen desarrollos distintos. Pese a la rapidez con que se dividen y crecen, las células del embrión también se especializan, preparándose para el papel que les corresponderá en el cuerpo del infante que habrá de nacer a los pocos meses, papel que desempeñarán a lo largo de toda la vida. Algo (que sólo puede ser parte del propio mensaje genético, información extraída de los cromosomas y utilizada en respuesta al entorno inmediato de cada célula) «dicta» a cada célula cómo debe desarrollarse, cómo hacerse músculo, hígado, cerebro, etcétera. Nos encontramos aún lejos de comprender en detalle ese sutil control bioquímico del proceso de desarrollo; pese a ello, se está avanzando en el conocimiento de la última parte de la cuestión, a saber, cómo se mantienen diferenciadas las células después de haber atravesado el proceso de desarrollo que les ha conferido su forma adulta, de tal modo que, por ejemplo, una célula hepática no decide de repente que le corresponde la expresión de características propias del tejido cerebral. No cabe duda de que todo ello depende del proceso de traducción a ARN, y luego a proteína,

de ciertas porciones (las porciones pertinentes) del mensaje genético codificado en los cromosomas. Las cuestión es descifrar cómo se conectan y desconectan las diversas porciones del mensaje genético. A su interés, en términos estrictamente biológicos, por lo que somos y cómo hemos llegado a serlo, esa línea de investigación suma la posibilidad obvia de comprender, primero, y quizá más adelante de controlar, la enfermedad denominada cáncer, en la cual las células dejan de obedecer la porción de las órdenes genéticas que dicta su comportamiento en cuanto que miembros de un organismo pluricelular y se dividen y dispersan sin control, revirtiendo a un estado comparable al comportamiento de sus ancestros procariotas.

EMPAQUETAMIENTO DEL ADN

La interpretación de la estructura cromosómica desarrollada en estos últimos años permite intuir hasta cierto punto la eficacia y complejidad de los procesos naturales que leen el ADN encerrado en los cromosomas. Sin entrar en los detalles del procedimiento empleado en su resolución, viene a ser como sigue.[96]

La materia estructural de los cromosomas, la denominada cromatina, consta de ADN y de proteínas. Recuérdese que hace unos 50 años la mayoría de los biólogos creía que el ADN constituía el andamiaje de las moléculas proteicas, que habrían de portar la información genética. Se habían invertido los términos pues, en realidad, esa familia de proteínas, las histonas, aportan la estructura de sostén a la que se enrolla apretadamente el ADN, empaquetado con gran eficacia en un espacio diminuto. Un racimo de ocho moléculas de histona configura una estructura comparable a una cuenta de rosario,

---

[96] Las obras modernas, como la de Lehninger, recogen el tema con más detalle, pero parte de él deriva de investigaciones tan recientes que no se han filtrado aún a todos los libros de texto, divulgaciones aparte. He seguido aquí el relato de Lubert Stryer en su *Biochemistry*, Freeman, San Francisco; segunda edición, 1981.

alrededor de la cual da dos vueltas la doble hélice de ADN, como si se rodeara un balón de fútbol con una soga. Otra histona se acomoda sobre las dos vueltas de ADN, sujetándolas a la canilla: a cada lado de ésta queda un breve segmento de ADN espaciador, unido a otra histona y que enlaza la canilla rodeada de ADN con otras que también lo están. Esas cuentas se denominan nucleosomas; puesto que las une entre sí un enlace flexible de histona y ADN, el juego entero de nucleosomas asociado con un segmento de ADN puede enrollarse apretadamente, como si se tratara de un collar de perlas, configurando una estructura aún más compacta, una variación sobre el tema de la helicidad, que a su vez puede enrollarse (o superenrollarse) más todavía. Sin duda una obra maestra de empaquetamiento. En cada célula de nuestro organismo hay suficiente ADN para que, estirado, alcance una longitud de 180 centímetros, probablemente tanto o más de lo que medimos. En el transcurso de la división celular, ese ADN se empaqueta en 46 diminutos cilindros que, dispuestos uno a continuación del otro, no miden más que 0.2 milímetros de longitud total. A grosso modo, por tanto, el ADN se encuentra empaquetado en una longitud que equivale a una diezmilésima parte de su longitud «natural». De alguna forma, en las células sólo se desespiralizan las porciones de cromosoma que interesa, por ejemplo cuando se precisa hacer uso de la información que portan; seguidamente las cuentas de nucleosoma vuelven a empaquetarse. De no ser por ese meticuloso empaquetamiento, tan enorme cantidad de ADN, suelto por la célula, plantearía un problema de mantenimiento imposible de afrontar; se rompería, y la maquinaria celular habría de valerse más de la suerte que de la traza para hallar los fragmentos que quisiera utilizar. No obstante, el logro más destacable de la célula probablemente sea cómo desenrolla *todo* ese material, lo copia con absoluta fidelidad (iniciando el proceso de copia a la vez en muchos puntos del largo filamento de ADN), empaqueta de nuevo el material en cromátidas, prietamente enrolladas, y se divide, aportando una copia de ADN a cada célula hija, todo ello en el intervalo de unos pocos minutos y sin que se produzca más que muy ocasionalmente

algún error de copia. Tal proceso se registra constantemente en nuestro organismo.

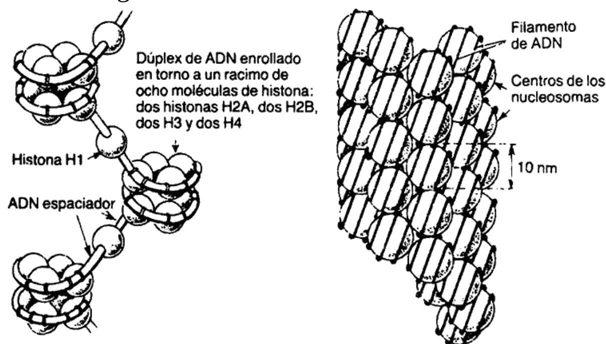


Figura 9.1 Las dobles hélices de ADN se enrollan en torno de las histonas constituyendo una estructura semejante a un collar de cuentas, que a su vez se enrolla sobre sí misma y empaqueta apretadamente el material genético en los cromosomas. Un nanómetro es la milmillonésima parte (10 ^{9}) de un metro. (Adaptado, con autorización, a partir de ilustraciones de *Modern Genetics*, de F. J. Ayala y J. A. Kiger, Jr, Benjamin / Cummings, Menlo Park, California, 1980, 1984.)

Sin embargo, no por observar con un detalle cada vez mayor la estructura del ADN, ni su espiralización en los cromosomas, lograremos desentrañar cómo lleva a cabo la célula todos esos procesos. Debemos apartarnos del detalle y observar el cuadro general, los cromosomas y los fragmentos cromosómicos (genes) en cuanto que unidades fundamentales de herencia y mutación, y el efecto que los cambios del genotipo ejercen sobre el organismo entero (el fenotipo). En cierto modo se trata de retroceder a la «antigua» genética, que vivió sus años de mayor desarrollo en las décadas que precedieron a la Segunda Guerra Mundial y antes de la revolución de la biología molecular. Esa es una de las razones por las cuales algunos descubrimientos decisivos no se valoraron en su justa medida, o no se comprendieron, en el momento de efectuarse, en la década de 1940. Hoy, en cambio, no se duda del valor del estudio de organismos enteros al abordar la evolución, o mutación, de organismos eucariotas, como nosotros mismos. De ahí, también, que a Barbara McClintock, pionera y autora

de ese avance revolucionario mantenido en el olvido, no se le otorgara el premio Nobel por sus trabajos hasta 1983. Los dos enfoques, el molecular y el que aborda el organismo entero, se ofrecen ayuda mutua Provistos ya de alguna idea sobre lo que ocurre en el nivel molecular, estamos en disposición de comprender mejor que lo hicieran los colegas de McClintock en los años 40 sus investigaciones sobre ciertas mutaciones de las plantas de maíz.

DE NUEVO EL MAÍZ DE McCLINTOCK

A Barbara McClintock poco le importaba si el código de la vida encerrado en los cromosomas de sus plantas de maíz lo portaban proteínas o el ADN. Le bastaba saber que, en efecto, la información se encontraba en los cromosomas, y que éstos constaban de gran número de genes. En vez de representarnos esos genes a modo de largos segmentos de doble hélice de ADN, podemos imaginamos, de nuevo, que constituyen las menores unidades funcionales de los cromosomas. A principios de la década de 1940, McClintock estudiaba, en Cold Spring Harbor, los cambios genotípicos (las mutaciones) que producían variaciones en el modelo de pigmentación de las hojas y granos de las plantas de maíz en desarrollo. El descubrimiento que habría de abrirle las puertas a nuevos detalles sobre el control de los genes (sobre, según sabemos ahora, cómo se activa y desactiva el ADN), derivaron de una sencilla observación: en una familia de plantas, las hojas mostraron ciertas manchas de color que no les correspondían.

En la mayoría de los ejemplares, las hojas son de color uniforme, por lo general verde o, en algunas estirpes, amarillo claro, verde claro o incluso blanco. En esa extraña cepa, sin embargo, aparecían manchas de un color distinto: una franja de un verde normal en una hoja verde claro, una mota de amarillo en una hoja normal, etcétera. Sin embargo, lo interesante de la cuestión es que todas las hojas derivan de una misma célula del tallo del vegetal, y que la hoja crece por

división y multiplicación repetidas de esa célula y sus descendientes, que también se diferencian. Podía reseguir la mancha de distinto color hasta su origen en una de esas células hijas, que había mutado y había engendrado su propia descendencia, dotada también de ese juego de instrucciones, ligeramente distinto, desarrollándose en la mancha de color que no correspondía al «normal» de las células de esa hoja. Esas mutaciones proporcionaron a McClintock un trazador que identificaba con exactitud en qué célula y en qué momento del proceso de desarrollo y diferenciación que hacía de cada hoja un conjunto integrado se había producido una mutación. Advirtió también que, en ocasiones, esas hojas polícromas poseían una conducta mutacional distinta del resto de la planta; sus tasas de mutación eran superiores o inferiores Probablemente ese cambio de frecuencia de mutación constituyera también una mutación, y derivara de igual forma de una sola célula, alterada en los primeros estadios del proceso de diferenciación folicular. Se advierten efectos similares en el carozo de la planta de maíz: entre los granos amarillos aparecen manchas de color que, gracias a los esfuerzos de los agricultores y de la industria alimentaria, nos parecen normales cuando compramos las mazorcas en cualquier supermercado.

Tras años de meticulosos estudios, similares en muchos aspectos a los trabajos de Mendel, quien también empleara plantas enteras y debía esperar un año entero entre una generación y otra para reseguir los modelos de mutación, en 1947 McClintock estaba segura de hallarse observando la actuación de dos genes de control, distintos pero emparentados. Los genes que producían las características estructurales que se advierten en un vegetal, o en una persona, debían encontrarse sometidos al control por parte de otros genes, pues, como se ha visto, sólo unos pocos genes se hallan activos en un momento determinado. McClintock dio razón de sus observaciones postulando la presencia de dos tipos de genes de control. Uno de ellos, dispuesto inmediatamente al lado del gen estructural (en este caso el que determinaba el color), lo conectaba o desconectaba. A un segundo elemento de control, co-

mo denominó McClintock a esos genes, le correspondería determinar el *ritmo* de actuación del otro, acelerando o decelerando la frecuencia a la que se conectaban o desconectaban los genes estructurales. Laboriosos análisis del efecto de la recombinación sobre la pauta conductual, así como estudios al microscopio de los propios cromosomas, demostraron más allá de toda duda que, mientras que el primer gen (el conmutador) se alojaba junto al gen que tenía sometido a control, el segundo (el regulador) podía encontrarse casi por doquier: en el mismo cromosoma, aun a gran distancia, o incluso en un cromosoma distinto. La prolongación de sus trabajos hasta el fin de la década (la de 1940), convencieron a McClintock de que esos elementos de control ni siquiera mantenían fija su posición en el cromosoma, sino que podían transponerse de un sitio a otro, de cromosoma en cromosoma. Los genes de control eran capaces de cambiar de ubicación y ejercer el control sobre distintos genes estructurales, lo que afectaba al desarrollo subsiguiente de toda la progenie de la célula en que se encontrasen. Tales hallazgos, con el beneficio que reporta la perspectiva temporal, parecen señalamos hoy con claridad, igual que a McClintock en los años 40, el camino hacia la mejora de la interpretación del desarrollo y la diferenciación, y nos orientan hacia el problema del cáncer. Sin embargo, cuando presentó en público sus resultados por primera vez, en un simposio celebrado en Cold Spring Harbor en el verano de 1951, la respuesta que obtuvo fue nula.

Muchas eran las razones de que así ocurriera. La mayoría de los que asistieron a su disertación eran biólogos de nuevo cuño, antiguos físicos y químicos a quienes les atraían las moléculas biológicas y que carecían de la formación fundamental o de la paciencia necesarias para abordar las complejidades de la interpretación del comportamiento genético de un organismo pluricelular eucariota. Desde hacía años. McClintock vivía para sus plantas y su trabajo; los entendía y sus sentimientos hacia el organismo no encuentran parangón ni siquiera entre los biólogos de la vieja escuela; pero resultaban incomprensibles a la nueva generación. No sólo porque estuvieran de moda las sencillas bacterias, los fagos y los experi-

mentos en tubo de ensayo, con cultivos que se reproducían cada cinco minutos, en vez de una vez por año, sino porque todo ello resultaba de un valor inapreciable a la hora de desvelar los secretos de la vida. Muchas razones impedían que los complejos organismos eucariotas pasaran de moda; mientras que se requerían 20 años para extraer nuevas conclusiones del estudio del maíz, bastaban dos para efectuar algún importante descubrimiento empleando fagos. En tanto se tuviera el convencimiento de que quedaban hallazgos por descubrir valiéndose de los fagos, los jóvenes y brillantes biólogos (y los físicos y químicos) seguirían orientándose en esa dirección.

La idea de que los genes podían saltar de un lugar a otro probablemente le resultara ridícula a cualquier miembro de esa estirpe de biólogos moleculares que llegara a reflexionar sobre ella; debió parecer bastante esotérica y abstracta a los habituados a trabajar con células que sólo poseían un filamento de ADN y unos pocos genes. No existían esas complejidades que estudiaba McClintock en las formas de vida con que trabajaba la mayoría de los involucrados en el análisis de la doble hélice. Y aun cuando se dio crédito a las pruebas que aportaba la autora, no podía ofrecer ningún detalle, ninguna explicación bioquímica, del funcionamiento de esos elementos controladores, de cómo se conectaban y desconectaban los genes estructurales. Ello sólo podría derivar de la comprensión de las propias moléculas biológicas; podemos imaginar a nuestro hipotético biólogo molecular de 1951 convencido de que le llegaría el tumo a los genes de control y a los genes transponibles cuando se conociera suficientemente esas moléculas para identificar el proceso de conmutación química. Es probable que nadie hiciera entonces exactamente esa reflexión, pero así se desarrollaron los hechos. Igual que Mendel, McClintock se adelantó a sus tiempos, y su obra hubo de esperar el reconocimiento hasta que fructificaron diversos ataques al misterio de la naturaleza de la vida. Sólo entonces pudo valorarse en su contexto adecuado. Sin embargo, a diferencia de Mendel, McClintock vivió para ver que sus trabajos ocuparan el lugar que les correspondía en la ciencia.

A lo largo de la década de 1950, y de hecho hasta nuestro días. McClintock prosiguió su labor, desarrollándola y presentándola regularmente en público en los simposios de Cold Spring Harbor, pero apenas sin molestarse por publicarlas en ningún otro sitio; permaneció casi ignorada, al menos durante los años 50. Sin embargo, pese a que los problemas sobre el control de los genes y de la elección de los genes que deban utilizarse (expresarse) en un momento dado son mucho menores en las sencillas bacterias que en los complejos eucariotas, como nosotros mismos, no por ello dejan de presentarse. En efecto, también durante la década de 1950, Jacob y Monod, en colaboración con el equipo del Instituto Pasteur de París, se interesaron por el mecanismo de que se vale *E. coli* para explotar con la máxima eficacia los recursos alimentarios de que dispone.

E. coli puede extraer el carbono que precisa para sustentar sus procesos químicos vitales a partir de una gran variedad de fuentes; el azúcar lactosa puede satisfacer todas sus necesidades de carbono. En el material genético de la célula de *E. coli*, en su único «cromosoma», existe una secuencia de tres genes que determinan tres proteínas distintas. Una es la enzima beta-galactosidasa, cuya misión consiste en escindir la lactosa (el azúcar de la leche) en sus dos componentes, galactosa y glucosa, paso esencial en la degradación del alimento en fragmentos aprovechables.

Cuando *E. coli* se encuentra en un entorno del que puede obtener lactosa, debe disponer de beta-galactosidasa, y en grandes cantidades, a fin de aprovechar al máximo la ocasión. La maquinaria genética debe ser capaz, por tanto, de elaborar de inmediato grandes cantidades de la enzima. Sin embargo, en ausencia de lactosa que digerir, la síntesis de esa enzima en particular constituye un grave despilfarro, pues consume los recursos y la energía de la célula sin aportar beneficio alguno. Por supuesto, la evolución ha seleccionado las bacterias que sólo fabrican la enzima cuando la necesitan. En una célula de *E. coli* que habite un medio sin lactosa, las moléculas de beta-

galactosidasa no llegan a diez. Sin embargo, si se transfiere la célula a un medio de cultivo que contenga lactosa, prolifera y su progenie contiene en cada célula varios miles de copias de la enzima. De algún modo, la presencia del alimento desencadena la elaboración de la enzima necesaria para digerirlo; un ejemplo perfecto en miniatura de la actuación de un control génico.

Uno de los dos genes restantes de la secuencia de tres también está involucrado en la digestión de la lactosa; la introduce a través de la membrana que rodea la célula y la concentra en el interior celular. No se conoce con exactitud el papel desempeñado por el tercer gen, aunque probablemente también participe en el aprovechamiento de la lactosa, pues el trabajo desarrollado por los franceses demostró que los tres genes actuaban en grupo. Cuando aumenta la síntesis de beta-galactosidasa, se incrementa en la misma proporción la de las otras dos enzimas. Redúzcase a la mitad la producción de beta-galactosidasa y también se dividirá por dos la de las otras dos enzimas. Jacob y Monod dedujeron que el trío de genes debía estar sometido al control de un cuarto gen, situado junto al grupo en el mismo cromosoma. Lo denominaron operador: En condiciones normales, postulaban, el operador impediría la traducción de los tres genes a proteína. Sin embargo, la presencia de lactosa activaba el sistema. Pero ¿cómo?

A partir del estudio de cepas bacterianas mutantes que respondían de modo distinto a la presencia de lactosa. Jacob y Monod llegaron exactamente a la conclusión deducida por McClintock, una década antes, en el transcurso de sus análisis del maíz. En algún lugar debía encontrarse otro gen más, al que le correspondía la regulación del operador. Lo denominaron regulador, y al sistema integrado por regulador, operador y el juego de genes estructurales controlados por el operador dieron en llamarlo «operón».

Todo ello se predecía y se publicaba en el clásico artículo de Jacob y Monod fechado en 1961, antes de identificarse químicamente el regulador o el operador.[97] El que en ese

---

[97] *Journal of Molecular Biology,* volumen 3, página 318, 1961.

trabajo no se haga mención alguna de la obra de McClintock, pese a haberse publicado exactamente diez años antes, no es señal de una excepcional ignorancia por parte de la pareja francesa, ni de un insolente intento de arrogarse una idea que ya había avanzado otro. En 1961, la ignorancia *generalizada* de los trabajos de McClintock entre los biólogos moleculares hacía poco menos que excepcional el que se estableciera esa relación. Sin embargo, cuando se advirtió la conexión, de inmediato se le reconoció el mérito a McClintock; señala ese momento el inicio del proceso que sacó del frío la obra de la investigadora.

Con todo, se trataba de un proceso lento, pues, en primer lugar, el sistema del operón constituía tan sólo una hermosa elucubración teórica, sin fundamento químico que la sustentara. Por fin, en 1966 Walter Gilbert y Benno Müller-Hill lograron, en Harvard, la identificación de la propia molécula del represor, una proteína que se enlaza al cromosoma en el inicio del segmento de ADN que determina las tres enzimas. La interpretación actual del funcionamiento del sistema toma en consideración el papel que se le otorga hoy al ARN, predicho también a partir de razonamientos teóricos por Jacob y Monod, pero cuya identificación química no se había logrado aún en 1961. Al principio de la secuencia de ADN correspondiente a un gen, o a un juego de genes, existe un breve segmento, denominado promotor, que la enzima que sintetiza el ARN mensajero (la ARN polimerasa) reconoce como inicio del mensaje. Sólo en ese punto puede unirse la ARN polimerasa al ADN y dar comienzo a la elaboración de ARN. En el sistema de *E. coli* que nos interesa (el denominado operón *lac),* el operador postulado por Jacob y Monod se encuentra ubicado entre el promotor y el comienzo de la secuencia de ADN que determina las tres enzimas. En última instancia, por tanto, el operador no constituye otro gen activo, sino un nuevo sitio al que puede unirse un tipo particular de molécula. Esa molécula es, precisamente, la gran proteína que identificaron Gilbert y Müller-Hill. La célula la elabora de acuerdo con las instrucciones dictadas por el gen represor, que no tiene por qué hallarse en las cercanías de la escena, puesto que las

moléculas que determina poseen afinidad por el sitio del operador y prestamente se unen a él. (Tampoco tiene el gen del represor necesidad alguna de sintetizar grandes cantidades de la proteína; no despilfarra los recursos de la célula.) La ARN polimerasa puede aún enlazarse al sitio del promotor, pero al intentar el avance de lectura del mensaje que porta el ADN en los genes situados a continuación para sintetizar ARN mensajero, le cierra el paso una gran molécula de proteína unida al sitio del operador.

Hasta aquí todo va bien. ¿Qué ocurre, sin embargo, cuando en el entorno existe lactosa y a la célula le interesa que entren en acción los tres genes? A la molécula de proteína que se une al sitio del operador le atrae ese lugar, pero más aún le atraen, en términos químicos, las moléculas de lactosa. Ante la presencia de lactosa, la proteína libera el cromosoma y se enlaza al glúcido. De igual modo proceden las restantes moléculas elaboradas por el represor, de las que, en todo caso, sólo existe una pequeña cantidad. La ARN polimerasa tiene ya vía libre para desempeñar su cometido y de inmediato se dispone a leer el ADN y sintetizar ARNm, que a su vez se empleará en la fabricación de las tres enzimas que precisa la célula. Al agotarse las existencias de lactosa, y a falta de otra molécula más atractiva, alguna de las proteínas se enlaza de nuevo al operador y cesa la síntesis de las enzimas.[98]

---

[98] Pese al indudable interés de esta cuestión, a muchos les parecerá que hasta cierto punto se aparta del tema que nos ocupa: la física cuántica y la vida. Sin embargo, ¿por qué le parece a una molécula más atractivo un sitio que otro? Debido a la interacción de las fuerzas que operan en el nivel molecular y a su «necesidad» de adoptar la configuración de menor energía posible. ¿Y cuáles son las reglas que determinan la interacción entre esas fuerzas químicas y el estado energético de menor energía posible? Las de la física cuántica. Aunque no pretendo reseñar en cada fase de la discusión los detalles del comportamiento físico-cuántico de todos y cada uno de los átomos y moléculas, las únicas reglas que conocen esos átomos y moléculas son las cuánticas. Intentemos distribuir nuestra nube electrónica en la configuración de menor energía posible y habremos alcanzado el nirvana molecular. Toda la complejidad de la vida, y los soberbios logros del intelecto humano, dependen en última instancia de esa verdad cósmica.

A finales de la década de 1960 no cabía ya duda de que, incluso en los sencillos procariotas, para lograrse un funcionamiento eficaz de la célula los genes estructurales debían estar sometidos al control de otros genes. Pero seguía siendo anatema la posibilidad de que los genes saltaran de un cromosoma a otro. Por fin, en la década siguiente, los biólogos moleculares empezaron a tomarle la medida a la complejidad de los procesos de control y regulación, y ello a partir del descubrimiento de genes transponibles en las bacterias (lo que súbitamente confirió vigencia a la obra de McClintock con el maíz, que apareció a la sazón como el trabajo de un verdadero genio, adelantado 30 años a su tiempo), así como de un hallazgo igualmente herético: se descubrió la existencia de largos fragmentos de ADN que no parecían contener ningún mensaje útil, pero cuya presencia en el genoma de muchas especies era tan abundante que el código de los genes útiles, funcionales, podía encontrarse escindido en porciones, separadas por segmentos de ADN «sin sentido», trozos de galimatías que debían extraerse del ARN transcrito a partir del ADN para que el ARN mensajero pudiera actuar en la síntesis de proteínas. La enorme complejidad de la actividad que se desarrolla en ese nivel celular únicamente cabe describirla considerándola un sistema evolutivo aparte, que procede hoy en el nivel molecular como viene haciéndolo desde la aparición de la vida y, en gran medida (en el contexto del ADN), indiferente a lo pueda ocurrir en el exterior de la célula.

No deja de ser sensato el advertir que gran parte del ADN que poseen nuestras células, y la actividad de copia y replicación en que interviene, no guarda relación alguna con el funcionamiento adecuado de nuestro organismo, sino, por el contrario, con la manipulación egoísta de los mecanismos celulares por parte del ADN para asegurar su propia supervivencia. Es esa una historia que no se ha descifrado aún en su totalidad, y de la que podrá escribirse un maravilloso libro dentro de diez años; entretanto, atisbemos brevemente el país de las maravillas que los biólogos moleculares empiezan a explorar en el interior de las células.

El hallazgo de los genes transponibles no se hizo de un golpe. En *Drosophila* se habían observado mutaciones que hoy atribuiríamos a alteraciones genómicas del tipo de las que McClintock había descrito en el maíz, pero parece que entonces nadie estableció esa relación. La nueva estirpe de biólogos moleculares no estaba lista para reconocer esas sorprendentes nociones hasta que se dieran en los organismos sencillos, bacterias y fagos, con los que estaban familiarizados. Pero sí había aparecido esa pauta de comportamiento genético. Ya a principios de los años 60 algunos experimentos con fagos habían demostrado que el virus que invadía una bacteria insertaba su mensaje genético prácticamente en cualquier punto del cromosoma bacteriano, y que cuando se utilizaba esa información para fabricar más fagos, éstos infectaban a su vez otras bacterias, integrándose más o menos aleatoriamente en el ADN cromosómico del microorganismo que acababan de invadir.[99] La célula debe ser capaz, por tanto, de sintetizar enzimas que escinden los filamentos de ADN e insertan fragmentos nuevos prácticamente en cualquier sitio. Pocos años después la atención se centró en un tipo distinto de cambio, que afectaba también al ADN de *E. coli.* En este caso la mutación afectaba a la vez a varias mutaciones: la alteración de un punto del cromosoma -un locus- parecía influir sobre otros genes próximos. El hallazgo condujo a la identificación inequívoca (y, lo que resulta de pareja importancia, al reconocimiento) de la actuación de genes de control dotados de movilidad. Se describió esas mutaciones como la inserción de fragmentos de material genético en un lugar distinto del de procedencia, regulando el gen insertado la actividad de los genes que quedaban sometidos a su influencia. El descubrimiento daba un paso adelante respecto del estático sistema del operón descrito por Jacob y Monod; un paso decisivo.

---

[99] Publicado por primera vez por A. L. Taylor, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, volumen 50, página 1043, 1963.

El ritmo de las investigaciones se aceleró en los años 70 gracias al desarrollo de las técnicas de recombinación de ADN, las técnicas de la ingeniería genética. A finales de esa década podía ya analizarse de forma rutinaria la secuencia de bases de segmentos de ADN de gran longitud e identificarse con exactitud su mensaje genético; se sintetizaban fragmentos de ADN artificial de varias docenas de pares de bases (en 1982 se fabricó el gen del interferón, que requirió el empalme de 514 pares de bases, ordenados en la secuencia adecuada); se había identificado, y se sabía utilizar, las enzimas que cortan el ADN, así como las que reempalman los extremos libres tras la inserción en el hueco de un «gen» artificial. Las sorprendentes posibilidades de intervención humana en el genoma de los organismos vivos (hombre incluido) que procuran esos avances han sido objeto de enconados debates en la década de 1980. Por un lado prometen beneficios incalculables, por ejemplo la obtención de nuevos fármacos, como el interferón, de nuevas fuentes de insulina para los diabéticos, nuevas estirpes de vegetales y animales de interés alimentario y hasta la corrección de defectos genéticos congénitos, como la anemia falciforme o la hemofilia. Por otra parte, hay quien opina que ofrecen la posibilidad de engendrar monstruos de Frankenstein o de que de los laboratorios escapen genes mutados que provoquen epidemias desconocidas. El debate sobre la ingeniería genética escapa al propósito de este libro.[100] Sí quiero señalar, no obstante, que, en primer lugar, el desarrollo de esas técnicas ha permitido a los biólogos estudiar el comportamiento del material genético en el interior celular con una facilidad antes ni siquiera soñada; en segundo lugar, todos esos cortes, empalmes e inserciones de material genético nuevo en cromosomas viejos no constituye una actividad

---

[100] La mejor guía de las técnicas de recombinación de ADN publicada hasta la fecha es *Recombinant DNA*, de James Watson, John Tooze y David Kurtz (Scientific American Books, 1983). (La versión española, editada por Labor, se encuentra a punto de salir al mercado.) Steve Prentis, en *Biotechnology* (Orbis, 1984), ofrece una versión «popular», algo cargada de tintes rosas pero muy clara, de la revolución de la ingeniería genética.

artificial, sino que se trata simplemente de la mimesis humana de procesos naturales que se registran continuamente en el interior de las células.

Ante ese trasfondo se reconoció y honró el valor de la obra de McClintock. Conocemos hoy mucho mejor los genes transponibles; por ejemplo, en realidad el gen no «salta», sino que el original conserva su ubicación en el cromosoma: la maquinaria celular de replicación del ADN que actúa habitualmente elabora una copia, y es ésta la que cambia de lugar, insertándose el gen en el punto de escisión del cromosoma. Por otra parte, el elemento transponible consta de algo más que un gen desnudo, y bajo la manga esconde otras sorpresas. Primero, los genes transponibles están flanqueados por breves segmentos de ADN, mutuamente complementarios, de tal modo que, cuando se corta y queda libre el fragmento entero de ADN, que comprende el gen y esas repeticiones invertidas, los extremos se aparean y configuran una hélice, formándose una estructura a modo de asa: los extremos retorcidos constituyen el mango y el gen móvil el bucle central. Con ayuda de la microscopía electrónica han llegado a observarse esos elementos móviles, los denominados transposones. Además del gen «activo», los transposones deben contener genes que trabajen en su interés: genes que aseguren la elaboración de enzimas que se encarguen de practicar los cortes y empalmes necesarios para que el transposón se acomode en su nueva ubicación. Pero no siempre se efectúan debidamente esos cortes y empalmes. De vez en cuando, la copia del transposón se lleva consigo una copia del ADN situado en su vecindad en el punto de partida; en ocasiones, durante el proceso de escisión y reunión que tiene lugar en los puntos de llegada, se pierden fragmentos del ADN del «hospedador». Por tanto, además de la influencia directa que ejercen sobre sus vecinos, los genes transponibles provocan la gama entera de mutaciones habituales: supresiones, inserciones e inversiones. Quizá su papel principal sea el de controlar a sus vecinos, pero uno de sus efectos secundarios es el incremento de la tasa de mutación, y con ello la aceleración del ritmo evolutivo.

En primera instancia se creyó que esa actividad constituía un hecho excepcional, un comportamiento aberrante de unos pocos organismos de laboratorio. Sin embargo, a medida que aumentaban las pruebas, poco a poco comprendieron los biólogos que se trataba de la norma, y que las células eucariotas, más complejas, de los organismos superiores, como nosotros mismos, deben experimentar una mezcla mucho más acusada de su material genético que las bacterias, que disponen de muy poco ADN. La biógrafa de McClintock, Evelyn Fox Keller, situó el momento en que se hizo la luz en el verano de 1976; ese año, el tema del simposio de Cold Spring Harbor llevó por título el de «Elementos de inserción en el ADN, plásmidos y episomas», y «se rindió un homenaje explícito a McClintock con la adopción de la expresión "elementos transponibles" para referirse a todos los "segmentos de ADN que pueden insertarse en varios puntos de un genoma".»[101]

En 1981, de una reunión sobre evolución celebrada en el King's College de Cambridge partió el mensaje claro y potente de que los genomas de los organismos superiores se encuentran en un estado de cambio dinámico; en la escala temporal evolutiva, la norma es la existencia de una notable redistribución de los genes entre cromosomas, y quizá constituya ésa la fuerza motriz de la evolución. Se admitía ya que, al igual que la intervención humana por medio de las técnicas de ADN recombinante insertaba genes artificiales en los cromosomas, también los virus podrían transmitir genes de un hospedador a otro en el transcurso de su ciclo vital. El razonamiento es lo bastante directo para que se entienda el caso de un fago que ha penetrado en una bacteria y fuerza la síntesis de copias de sí mismo y la invasión de otras bacterias por parte de esas copias (un simple error podría empalmar algo del ADN bacteriano a la copia de ADN del fago). Resulta mucho más sorprendente cuando las pruebas de esa traducción lateral proceden de especies totalmente distintas. Durante

---

101 *A Feeling for the Organism*, página 187.

esa reunión celebrada en Cambridge, Alec Jeffreys, de la Universidad de Leicester, recabó la atención sobre la leghemoglobina, una proteína que emplean las leguminosas en la fijación de nitrógeno. El gen de la leghemoglobina ofrece un aspecto muy semejante al de la globina, un gen *animal* que determina la proteína de la hemoglobina. Jeffreys sugirió que ese gen animal se translocó a una forma ancestral del vegetal, en estadios relativamente tempranos de la evolución, a modo de pasajero de un virus. Esa posibilidad abre perspectivas evolutivas espectaculares, aunque se trate de un fenómeno muy poco frecuente.[102]

Ese nuevo país de las maravillas de posibilidades evolutivas depende de una propiedad fundamental de la célula: su capacidad de escindir fragmentos del ADN cromosómico e insertarlos en un lugar distinto. ¿Cómo, y por qué, se desarrolló esa facultad? Resulta de importancia decisiva en la reproducción sexual, pues permite la mezcla genética que se da por recombinación. No obstante, estamos ahí dándole la vuelta a la cuestión del origen, puesto que sin duda se desarrollaron el sexo y la recombinación para explotar ese mecanismo. De hecho, el mecanismo probablemente sea *muy* antiguo, tanto como la misma vida. El otro descubrimiento espectacular efectuado por la biología molecular a finales de la década de 1970 es que los genes de los organismos superiores rara vez constan de una sola pieza, sino que se encuentran diseminados a lo largo de un segmento de ADN, interrumpidos por fragmentos de ADN que a primera vista no parecen portar mensaje alguno. Viene a ser algo parecido a como si este libro comenzara con unas pocas páginas redactadas en castellano, siguieran otras tantas, o más, sin sentido, luego otras pocas en

---

[102] Comentario de Roger Lewin sobre la reunión de Cambridge en *Science*, volumen 213, página 634, 1981. Por supuesto, ese hallazgo no significa necesariamente que puedan hoy insertarse en vegetales los cromosomas humanos, sino que, tiempo atrás, uno de nuestros ancestros quizá «diera» ese gen a un vegetal ancestral. Por el contrario, nada en ese descubrimiento sostiene que en nuestros días resulte imposible la transferencia de material genético de un humano a una col, o viceversa.

castellano, que tomarían el hilo del relato exactamente donde se dejó, etcétera. Para leer y utilizar un mensaje genético de ese tipo, el mecanismo fundamental del que debe valerse la célula, que se remonta sin duda a la aparición de las primeras estructuras celulares, es la extracción de los intercalados que carecen de sentido y la reunión de las piezas de mensaje coherente, para obtener una copia funcional del gen.

FRAGMENTACIÓN DE GENES Y EMPALME DE MENSAJEROS

Pierre Chambón y sus colegas, de la Universidad de Estrasburgo, descubrieron los genes fragmentados en 1977. Estudiaban, en gallinas, el mecanismo de síntesis de ovoalbúmina, la proteína de la clara de huevo; las gallinas sólo elaboran esa proteína cuando están a punto de poner un huevo, de modo que los genes responsables de su fabricación deben formar un operón, dotado de un gen estructural y al menos otro con función reguladora, que conecta y desconecta el gen estructural. El equipo de Chambón se dispuso a trazar el mapa de la región cromosómica involucrada en ese proceso valiéndose de las, a la sazón, nuevas técnicas de recombinación genética. Casi simultáneamente, un equipo de virólogos del Cold Spring Harbor descubrió que uno de los genes víricos que analizaban presentaba dos porciones, separadas por un fragmento que no parecía portar mensaje codificado. La noticia de ese hallazgo llegó a Estrasburgo justo cuando el equipo de Chambón intentaba dar explicación a los suyos: la longitud del ARN mensajero elaborado por la región cromosómica responsable de la síntesis de ovoalbúmina parecía insuficiente para albergar toda la información contenida en el segmento de cromosoma. No cabía otra respuesta: el ARNm no era en realidad una copia directa de la porción cromosómica entera, sino sólo de las porciones que portaban información genética de interés. Se había ignorado los intercalados sin sentido.

Según sabemos hoy, la síntesis de ARNm procede en dos etapas. En primer lugar se copia con entera fidelidad un segmento de ADN cromosómico en un largo filamento de ARN, incluidas las secuencias de ADN inútiles (secuencias intercaladas que se ha dado en denominar intrones). Seguidamente, las enzimas celulares de corte y reempalme extraen *justo* los trozos inservibles de ARN y reúnen con precisión el resto, obteniéndose una molécula funcional de ARNm que la célula empleará de patrón en la síntesis de una proteína determinada. El mecanismo debe actuar con precisión absoluta, pues cualquier error inutilizaría el ARNm. De alguna forma, la célula reconoce en un nucleótido el punto por donde debe cortar, identifica con exactitud comparable el otro extremo del intrón, distante cinco o seis mil bases del anterior, aproxima los segmentos portadores del mensaje genético (los exones), formando un bucle con el intrón, y escinde entonces el ARN inservible y empalma los exones. Recuérdese que la pérdida o adición de una sola base desbarataría por completo el mensaje genético, pues alteraría la fase de lectura según el código que traduce tres caracteres a una palabra. Esos errores prácticamente no se dan nunca. Sin embargo, en muchos casos los intrones abarcan la *mayor parte* de la longitud del ARN precursor. Por ejemplo, en el ADN que porta el gen para la ovoalbúmina existen siete intrones; otro gen, el de la proteína conalbúmina, posee 17 secuencias intercaladas que carecen de sentido, en su mayoría más largas que los 16 exones que separan; y uno de los intrones del gen de la beta- globina de ratón no sólo es más largo que cualquiera de los exones, sino más largo también que el ARNm obtenido tras la reunión de todos los segmentos codificadores.

Se han avanzado varias explicaciones a la razón de ser de ese exceso de equipaje genético que acarreamos. La evolución por selección natural constituye un proceso de gran eficacia, y alguna ventaja debe conferir el disponer de ese suplemento de ADN, o las especies que lo poseen habrían perdido la lucha por la supervivencia frente a las que carecen de él. Sostiene una escuela de pensamiento que la célula se vale del proceso de empalme para informar de los acontecimientos

a otros genes —que los genes «conversan» entre ellos—. Otra, que los intrones desempeñan un papel regulador, y ello no por la información que contengan (que es nula) sino debido a su presencia física, de modo parecido al bloqueo de la producción de beta-galactosidasa que provoca la adhesión de una molécula lipídica al cromosoma. Se trata de un territorio por explorar aún, y lo único cierto es que no dejarán de saltar sorpresas a medida que avancen las investigaciones en lo que queda de década y más allá. No obstante, aunque sólo sea para satisfacción propia, sí quiero exponer lo que sostiene la que a mi juicio constituye hoy la escuela de pensamiento más prometedora. Se creó entorno al premio Nobel Walter Gilbert, uno de los actores principales de la biología molecular a partir de la década de 1960.

Se vio ya en el capítulo 3 que el valor evolutivo del sexo y la recombinación reside en su aportación de nuevas combinaciones de material genético que puedan someterse a prueba ante el filo de la selección natural. La presencia de intrones en los genes denota la facilidad con que, en el transcurso de ese proceso, pueden escindirse en dos y recombinarse los propios genes, pero alberga igualmente otra posibilidad. Una mutación que provocara un ligero error por parte de la maquinaria celular durante la maduración del ARNm podría fácilmente mezclar los exones de la versión final de ARNm en un orden distinto. Como suele ser el caso, la mayoría de las reordenaciones serán lesivas (por ejemplo, muchas anemias hereditarias parecen deberse tan sólo a que los exones del gen de la globina se disponen en una secuencia errónea en las células de los afectados). Sin embargo, como ocurre con las restantes mutaciones, en ocasiones la nueva redistribución se traducirá en una proteína más eficaz. Según estimaciones de Gilbert, ese nuevo tipo de «recombinación», la mezcla de *porciones* de un gen en nuevas combinaciones, podría acelerar un millón de veces el ritmo evolutivo de las proteínas. Existen buenas razones para considerar que resulte ventajosa para los eucariotas la aceleración de la evolución en ese nivel; a ello nos referiremos en el capítulo 10. No obstante, el que la presencia de ADN sin sentido permita la mezcla del genoma, y que ello

resulte hoy ventajoso, no explica su origen. Gilbert también da respuesta a esa cuestión.

Volvamos a la aparición de los primeros entes vivos, las primeras moléculas autorreplicantes de ADN (o de ARN, nadie sabe con certeza cuál se dio en primer lugar). Las *primeras* moléculas que formaron dobles hélices en el caldo primigenio debieron ser, sin duda, segmentos de ADN sin sentido, que no determinaban molécula alguna, tan sólo una retahíla de bases empalmadas al azar. Lo que entendemos por vida apareció al surgir un breve fragmento de ADN dotado de un «mensaje» capaz de influir sobre su entorno. Los primeros mensajes —los primeros genes— no eran más que trozos de ácido nucleico que influían sobre su medio ambiente, quizá instando la síntesis de moléculas que actuaban a modo de enzimas y degradaban las moléculas vecinas en componentes aprovechables para la síntesis de más ácido nucleico. Más probable que surgiera el primer gen en solitario en el caldo químico, prístino, espléndidamente aislado, es que aparecieran esos primeros fragmentos informativos de ADN inmersos en piezas mucho mayores, no codificadoras. Cualesquiera fueran las condiciones que instaron la síntesis de las primeras moléculas de ADN (que nadie conoce), no cabe duda de que esas moléculas carecían de mensaje.

De ese modo, sostiene Gilbert, las primeras células se desarrollaron en torno a fragmentos de ADN que en su mayor parte no tenían sentido y portaban, intercalados, los primeros genes útiles. No plantea misterio alguno la evolución del ADN sin mensaje, puesto que apareció en primer lugar. Lo que sí requiere explicación es por qué una rama evolutiva, la de los procariotas, se deshizo de las porciones no codificadoras y generó organismos unicelulares eficaces dotados de la menor carga posible, mientras que otra conservó ese ADN suplementario y dio lugar a los eucariotas, y a nosotros mismos. Expresada en esos términos, la pregunta se responde a sí misma. Sobre la Tierra caben dos modos de vida. Uno sacrifica la flexibilidad ante la fidelidad reproductora: se ha mantenido anclado en ese estilo a lo largo de miles de millones de años. El otro favorece la flexibilidad, el oportunismo que ha

permitido a la vida dispersarse y ocupar todo nicho ecológico. No es uno mejor que el otro; ambos han tenido éxito, como testimonian la presencia de bacterias en nuestro intestino y el propio intestino.

Preparémonos, sin embargo, para recibir malas noticias. En esencia somos proteína, las moléculas proteicas aportan el andamiaje del cuerpo y las enzimas que aseguran el funcionamiento del organismo. Las proteínas están determinadas por moléculas de ADN, encerradas en los cromosomas y que se transmiten de una generación a la siguiente en los óvulos y los espermatozoos. Hasta aquí nada nuevo. Pero ¿qué proporción del ADN se emplea en la síntesis de las proteínas necesarias para levantar y mantener en funcionamiento nuestro organismo? Aparte del ADN estructural que determina proteínas, las células disponen de una porción de ADN estructural que posee la información precisa para fabricar sus propios obreros, entre otros, ribosomas. ARN mensajero y ARNt. Debe sumarse a ello los genes controladores responsables de la conexión y desconexión de los genes estructurales, más gran cantidad de ADN al que no se le conoce función, pero que quizás algún día se descubra en él un ingrediente esencial de la vida. Tanto si todo, o parte, del ADN de los intrones es, literalmente, estúpido, como si no. tanto si se trata de cierto tipo de forma de vida egoísta y parasitaria, a modo de un virus interior, que viaja gratis en la célula, como si no. lo verdaderamente importante es que todo ese ADN, que *no* determina directamente proteína, constituye la gran mayoría del ADN de nuestros cromosomas, o de los de la planta del maíz. De hecho, en nuestros organismos sólo el uno o dos por ciento del ADN determina proteínas.[103]

Debe ahora considerarse seriamente la posibilidad de que el ADN forme parte de un ecosistema del interior celular, que desempeña su actividad igual que lo hacía en el fango primigenio cuando surgió la vida. La membrana celular protege el interior de las influencias externas (salvo de las que la célula

---

[103] Véase, por ejemplo. Roger Lewin. *Science,* volumen 213, página 634

quiere que penetren) y, generación tras generación, mantiene el contenido en un ambiente estable. En ese entorno, puede que los fragmentos de ADN compitan mutuamente, sometidos aún a una evolución de nivel molecular a la que no interese en absoluto lo que pueda estar ocurriendo en otras células el mismo genoma, además de evolucionar bajo la presión de la selección darwiniana, que pone a prueba el fenotipo en el mundo exterior, evoluciona también bajo otra presión darwiniana, de intensidad comparable, que sólo permite en ese entorno la supervivencia de las *moléculas* más adecuadas. Por supuesto, las moléculas que lesionen en exceso la célula o el organismo entero habrán firmado su propia sentencia de muerte: pero en tanto no interfieran con la maquinaria que asegura la supervivencia y reproducción de la célula, y del organismo que la contiene, podrán viajar gratis por la vida. Parte de todo ello se traduce en un impulso evolutivo -genes capaces de saltar de un cromosoma a otro, de insertarse y de copiarse indefinidamente, sin lograr otra cosa que su propia reproducción (lo que. en última instancia, constituye el único criterio que determina el éxito evolutivo). Otras son más pasivas. Pero sólo una minúscula proporción del ADN guarda relación directa con la creación del organismo que soy «yo», o «tú». Quizá *nosotros* seamos el exceso de equipaje, e igual que la gallina es el único medio de que dispone el huevo para que se fabrique otro huevo, el ser humano constituya el medio de que se vale la célula para crear más células. ¿Qué forma de vida se diría que goza de más éxito en la Tierra? ¿La humanidad, que domina el entorno global? ¿Las bacterias, que no han cambiado en 3.000 millones de años, o más? ¿Qué decir del parásito esencial, de los trozos de ADN que carecen de toda utilidad, que no determinan nada, de las primeras moléculas autorreplicantes, que surgieron del limo y, de generación en generación, a lo largo de eones, vienen aprovechándose del transporte que les brinda la actividad del material genético «útil», que evoluciona, se adapta, se reproduce y pasa su mensaje genético a la generación siguiente, junto con el material que no informa de nada? En vez del pináculo de la creación, quizá no seamos sino los vástagos del proceso que en

verdad importa, la producción de ADN. Nuestro papel en la vida es actuar de casa móvil y procurar el equivalente a un ambiente de lujo a las moléculas que con éxito habitan nuestras células.

En gran parte, todo ello no son hoy más que especulaciones. Pero aun sin entender el papel exacto que desempeña el ADN en la célula, la existencia de ese ácido nucleico y el hecho de que esté sujeto al mismo tipo de mutaciones (supresiones, adiciones, translocaciones e inversiones) brindan a los biólogos moleculares una técnica de gran precisión para controlar la actuación de la evolución y medir las diferencias que separan a las especies en el marco de las variaciones que presentan sus respectivos ADN. De hecho, las técnicas principales se desarrollaron bastante antes de saberse que una gran proporción del ADN de nuestros cromosomas son intrones que no codifican nada. Para valernos de esa herramienta no hace falta que conozcamos lo que hace el ADN: nos basta saber que existe, y que hace mucho que se encuentra ahí, modificándose gradualmente, en la escala temporal evolutiva, por la incidencia de mutaciones. No cabe duda de que los intrones de algunos genes eucariotas se han mantenido inmutables en el transcurso de un intervalo temporal muy largo.

Constituyen un buen ejemplo de ello los genes de la globina que se mencionó antes. La hemoglobina humana posee dos cadenas proteicas, la alfa y la beta, que se pliegan adoptando configuraciones tridimensionales similares. Ambos componentes de la molécula se parecen también a la estructura de la mioglobina, la proteína que capta el oxígeno en las células musculares. Las similitudes que guardan las tres globinas, y los genes que las determinan, sugiere que proceden de una misma molécula ancestral transportadora de oxígeno y que se escindieron de ese antecesor común hace alrededor de mil millones de años. Los tres genes constan de tres exones separados por dos intrones, en todos los casos situados en las mismas partes del gen; a todo lo largo de esa historia de mil millones de años, los intrones parecen haberse conservado en el mismo lugar en todos los genes. Alec Jeffreys ha analizado en detalle el ADN de los genes que determinan la cadena,

pero no sólo en humanos, sino también en otros miembros de la familia de los primates, nuestros parientes vivos más próximos. Ha encontrado, junto con sus colegas, que las secuencias repetidas de ADN que conforman el supuesto «galimatías» se parecen mucho en todas las especies, y deben haberse conservado a lo largo de la evolución igual que el ADN funcional -lo que sugiere intensamente que le corresponde alguna función, aunque no la conozcamos.[104]

Esos estudios están estrechamente relacionados con los trabajos que han aportado la vindicación definitiva de las nociones de Darwin sobre evolución y, específicamente, sobre el origen de la especie humana. Las ligeras diferencias que muestran los genes de la globina entre una especie de primates, por ejemplo la nuestra, y otra, por ejemplo el orangután, son el resultado de millones de años de evolución divergente a partir de la separación de las dos líneas de un antecesor común. En primer lugar, la similitud nos informa de que, en efecto, hubo un ancestro común. Pero la historia no ha hecho más que comenzar. Desde el momento mismo de producirse la separación, las mutaciones que sufría una línea no las compartía ya, por medio del sexo y la recombinación, la otra rama de la familia. Cuanto más tiempo haya transcurrido desde la separación, más diferencias registrarán el ADN, y las proteínas que codifica, entre las dos especies. El hallazgo más notable, derivado de trabajos espectaculares realizados a lo largo de las décadas de 1960 y 1970 pero que han logrado un eco relativamente escaso, es que, en cada línea, la génesis de cambios mutacionales deriva de la suma *constante* y a ritmo regular de pequeñas diferencias, un milenio tras otro, desde la divergencia de las dos especies. Midiendo las diferencias existentes entre el ADN de las dos especies actuales puede estimarse, con gran precisión y confianza, cuándo se escindieron del antecesor común. Ese reloj molecular no sólo reivindicó a Darwin: también señaló el camino de una espectacular revisión de la escala temporal de la evolución humana, revi-

[104] Trabajos citados por Lewin, óp. cit.

sión que están confirmando las pruebas fósiles recuperadas por los paleontólogos en años recientes.

X. DE DARWIN AL ADN

LA PRUEBA MOLECULAR DE LOS ORÍGENES DEL HOMBRE

Cuando Charles Darwin publicó *El origen,* en 1859, lo hizo tras años de profunda reflexión, y aun entonces le decidió la presión ejercida por los trabajos independientes de Wallace. Darwin era consciente del impacto que sus ideas probablemente iban a tener sobre una sociedad dominada en gran medida por la más reaccionaria de las enseñanzas religiosas; en 1859 intentó rodear lo peor de la previsible tempestad manteniendo a la humanidad al margen de la cuestión. Todo lo que dijo sobre nuestra evolución, casi al final de su gran obra, fue: «En un distante futuro veo campo abierto a investigaciones mucho más importantes... se hará la luz sobre el origen del hombre y su historia.»[105] Pero el «distante futuro» se abalanzó sobre Darwin casi de inmediato, centrándose directamente en el lugar que ocupan los seres humanos en la escena evolutiva gran parte del furor desatado por *El origen.* En la década de 1860, Huxley publicó un ensayo sobre las «Pruebas del lugar que ocupa el hombre en la Naturaleza», y el propio Darwin, ya con el terreno preparado, publicó *El origen del hombre,* donde aplica su teoría de la evolución por selección natural a la especie humana.

En *El origen del hombre* Darwin esbozó los principios de la selección natural y apuntó las similitudes que se advierten entre la especie humana y las especies africanas vivas de antropoides -los gorilas y los chimpancés. Escribió, «sentimos la tendencia natural a preguntarnos por cuál fue el lugar de nacimiento del hombre». Y, señalando que en todas las regiones del mundo las especies actuales de mamíferos están estrechamente emparentadas con las especies extintas de la misma

---

[105] Edición Pelican, página 458

región, concluyó: «por tanto, es probable que en África habitaran anteriormente monos superiores extintos muy próximos al gorila y el chimpancé: y dado que esas dos especies constituyen los parientes más cercanos del hombre, es algo más probable que nuestros primitivos ancestros vivieran en el continente africano que en otro lugar.»[106]

Difícilmente podría hallarse una expresión más sucinta de la moderna concepción de los orígenes del hombre: tan sólo habría de sustituirse «algo más probable» por «prácticamente seguro». A lo largo del siglo XX, nuestra interpretación de los orígenes del hombre se ha desarrollado casi en su totalidad a partir del estudio de esos ancestros fósiles a los que aludía Darwin, y se han recuperado en África fósiles claramente pertenecientes al linaje humano, que han alcanzado gran notoriedad. En las últimas décadas, los trabajos de la familia Leakey y la publicidad dada al famoso fósil de Don Johanson, «Lucy», habrán dejado pocas dudas —salvo en aquellos que, por las razones que sea, descartan por entero la noción de evolución humana— de que nuestros ancestros evolucionaron en África y de que compartimos un mismo linaje con el gorila y el chimpancé.

Pero esta historia tiene otra vertiente: un ataque al misterio del origen del hombre que no se fundamenta en la interpretación de fragmentos de huesos fósiles, sino de las moléculas de la sangre y de los tejidos de especies actuales. Esta porción del relato es más reciente (aunque posee muy respetables antecesores científicos, que se remontan casi a los tiempos de Darwin), y ha recibido menos atención por parte del público y, hasta hace poco, menos reconocimiento del que merece por parte de los propios recolectores de fósiles. Pero se encuentra muy cerca de la corriente principal del relato que hemos expuesto aquí y, además de arrojar pruebas directas de la evolución humana, ofrece una fecha precisa de la escisión evolutiva a partir de la cual la línea humana empezó a divergir de la de los otros antropoides africanos. La escisión se data y se cali-

[106] Citas de la segunda edición de *The descent of Man*, página 155.

bra por comparación de las moléculas de ADN contenidas en las células de personas, gorilas y chimpancés, todos ellos actuales; el reloj molecular nos informa de que nuestro ancestro común vivió en África hace tan sólo cinco millones de años.

HERMANOS DE SANGRE

George Nuttall nació en San Francisco en 1862, coincidiendo, poco podía él imaginárselo, con el gran debate sobre la evolución desencadenado por *El origen.* Investigó en Alemania y llegó a catedrático de biología de la Universidad de Cambridge. A principios de siglo ofreció la primera prueba directa del parentesco sanguíneo existente entre especies distintas.

Nuttall se valió al efecto de la capacidad del cuerpo para elaborar anticuerpos que lo protegen frente al ataque de organismos invasores, que a la sazón constituía un descubrimiento reciente. El primer ataque de una enfermedad leve, por ejemplo la varicela, hace enfermar al paciente, pero el cuerpo aprende a identificar al invasor que provoca la varicela y elabora anticuerpos específicos para destruirlo. La siguiente vez que los invasores intenten el ataque, se sintetizan de inmediato los anticuerpos correspondientes y ni siquiera llega a advertirse la enfermedad. El organismo se ha inmunizado a la varicela. Sin embargo, los anticuerpos que nos protegen de la varicela no sirven de nada frente a la gripe, por ejemplo (de hecho, los anticuerpos contra un tipo de virus de la gripe puede que no sirvan de gran cosa frente a un virus de la gripe distinto). Paul Ehrlich, científico alemán pionero del uso de los antibióticos contra las enfermedades, postuló en los años 1890 que esa especificidad quizá permitiera emplear la reacción inmune para medir el parentesco sanguíneo entre especies. Nuttall hizo suya la hipótesis y la llevó a la práctica.

Inyectó en animales de laboratorio (en su caso conejos) muestras de proteína sanguínea de una especie distinta. El animal «invadido» por el material extraño aprendía a sinteti-

zar anticuerpos contra ese invasor específico y de su sangre podía obtenerse suero que reaccionaba específicamente contra las proteínas sanguíneas del animal elegido. Nuttall desconocía la importancia del ADN en la evolución, y tampoco sabía gran cosa sobre anticuerpos, pero sí sabía que ese suero reaccionaría contra otras muestras de la misma sangre y provocaría la aparición de un denso precipitado en sus tubos de ensayo. Pero la reacción de precipitación era mucho menos intensa cuando el suero específico se mezclaba con sangre de una especie distinta. El suero obtenido de conejos «invadidos» con sangre de caballo, por ejemplo, reaccionaba intensamente frente a la sangre de caballo, pero apenas ante la sangre de gato. La intensidad de la reacción se ajustaba exactamente a la similitud de las distintas especies; poco tardó Nuttall en incluir en los ensayos sangre humana (la suya propia). Tras 16.000 ensayos, en los que incluyó organismos tan dispares como el hombre y los peces, en 1901 Nuttall informó a la Facultad de Medicina Tropical de Londres de que «si se acepta que el grado de reacción sanguínea constituye un índice del parentesco sanguíneo entre los antropoides, entonces se advierte que los monos del Viejo Mundo guardan una parentesco más próximo con el hombre... exactamente en conformidad con las opiniones expresadas por Darwin».[107]

No sé qué resulta más sorprendente, que esos trabajos se desarrollaran apenas 40 años después de la publicación de *El origen* y sólo 30 después de la aparición de *El origen del hombre* o que se sumieran luego en un letargo de más de medio siglo, sin que los biólogos evolutivos explotaran sus potenciales recursos. El hecho cierto es, sin embargo, que la técnica no se empleó de nuevo hasta finales de la década de 1950, cuando Morris Goodman, en la Universidad estatal Wayne de Detroit, aplicó los métodos, mucho más precisos, de la moderna inmunología en experimentos que, en esencia, venían a ser los mismos que había realizado Nuttall. Good-

[107] G. F. H. Nuttall. «The new biological test for blood». *Journal of Tropical Medicine*, volumen 4. página 405. 1901.

man pudo medir el grado de parentesco sanguíneo con una precisión mucho mayor que la de Nuttall; por otra parte, a la hora de comparar sus mediciones con el árbol genealógico esperado se beneficiaba de los datos acumulados por 50 años de paleontología. No halló sorpresas en el orden de separación de diversas especies respecto de la rama evolutiva a la que pertenecemos (los análisis de sangre demostraron que entre el hombre y el chimpancé existe un parentesco muy próximo, que el gibón es un primo más alejado, que los monos del Viejo Mundo forman una rama de la familia más distante aún y que la separación de los monos del Nuevo Mundo es todavía mayor). Todo ello lo habían sugerido ya los estudios morfológicos de las especies vivas, y lo habían confirmado los fósiles. La sorpresa surgió en un artículo publicado por Goodman en 1962. Abordaba en él el problema de la proximidad del hombre con el gorila y el chimpancé. En breve, la respuesta fue que, a partir de diversos ensayos inmunológicos, encontró que el parentesco entre los tres era el mismo.[108]

La noticia cayó como una bomba entre los biólogos. Todo el mundo creía entonces (y un sorprendente número de biólogos, por no mencionar a los que no lo son. sigue creyéndolo todavía) que, aun constituyendo el chimpancé y el gorila nuestros parientes más cercanos, su parentesco mutuo era, «por supuesto», mucho mayor que el que guardan con nosotros. Eso era lo que Goodman esperaba encontrar. Pero las moléculas se negaron a amoldarse a las expectativas. Demostraron, y siguen demostrando, que los humanos, chimpancés y gorilas son parientes próximos mutuos, cualquiera de ellos igualmente cercano a los otros dos. Nuestro lazo familiar con el chimpancé es tan próximo como lo es el del gorila. Aun siendo el chimpancé y el gorila criaturas recubiertas de cabello, iletradas, que no visten ropas y viven en las selvas de África (o en nuestros parques zoológicos), mientras que noso-

---

[108] M. Goodman. «Serological analysis of the systematics of recent hominoids», *Human Biology*, volumen 35, página 377.

tros somos complejos e inteligentes habitantes de ciudades que miran televisión y comen pizza congelada (y, para distracción propia, capturan chimpancés y gorilas), la distancia evolutiva que me separa de un gorila es, ni más ni menos, la que separa a un chimpancé de ese gorila. La gran pregunta que dejaron sin responder esos trabajos inmunológicos fue cuándo se produjo la divergencia, la escisión en tres ramas, de ese linaje ancestral (representado quizás en parte por los fósiles que con avidez recuperaban los Leakey y otros), dando lugar a los tres antropoides africanos, nosotros mismos y nuestras peludas especies gemelas. No tardó en llegar la respuesta, pero sí costó años que los paleontólogos empezaran a aceptarla. Derivó de un ataque ligeramente distinto al problema, que nos devuelve de golpe al sendero que hemos seguido en parte del libro, y que, en sus primeros estadios, contó con la colaboración de un nombre familiar.

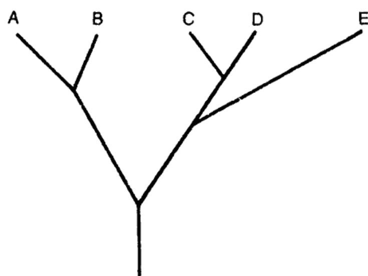


Figura 10.1 Hipotético árbol genealógico, o cladograma. C y D están más emparentados entre sí que respecto de E; pero C, D y E son, por igual, primos lejanos de A y B.

EVOLUCION MOLECULAR

El interés de Linus Pauling por la hemoglobina había llevado al descubrimiento de que una dolencia humana derivaba del cambio de un solo aminoácido de una cadena de proteína, resultado, a su vez, de una mutación puntual aparecida en el fragmento de ADN que determinaba esa proteína. Un solo error en el codón de un gen provoca la anemia falciforme, una

enfermedad fatal. A todo lo largo de la década de 1950, los biólogos moleculares prosiguieron el estudio de la hemoglobina, que no ha cesado desde entonces, y ello por las mismas razones que instaron a la generación de Pauling a abordarlo. La hemoglobina es una macromolécula compuesta de varias subunidades. Los «fallos» en la elaboración de esos compuestos causan diversas enfermedades humanas, por lo que la interpretación y corrección de los mecanismos que provocan esos errores redundará en beneficio práctico inmediato de la medicina. Por añadidura, puesto que esa molécula se fabrica en varias formas ligeramente distintas, incluso en una misma persona (o en los miembros de otra especie) brinda la oportunidad de investigar la producción de esas variaciones sobre el mismo tema, y así abordar, en general, la cuestión de la génesis de variabilidad en el curso de la evolución. Todas esas razones mantuvieron vigente el interés de Pauling por la evolución de la hemoglobina; en 1959 se integró en su equipo del Instituto de Tecnología de California Emile Zuckerkandl (natural de Viena y nacionalizado francés en 1938, en la actualidad trabaja en Francia), en quien Pauling halló un colaborador que le permitiría dar un paso adelante en su interés por la hemoglobina.

Zuckerkandl adoptó la técnica de Vernon Ingram de obtención de «huellas dactilares» de la proteínas por medio de un híbrido de electroforesis y cromatografía. Junto con Pauling, examinó hemoglobinas de varias especies distintas, identificando con exactitud las diferencias que registraban unas de otras, dónde mostraban identidad las cadenas de aminoácidos y dónde, ocasionalmente, las cadenas de una especie poseían algún aminoácido distinto que las de otra. El método de Zuckerkandl, que empleaba sangre total, demostró el gran parentesco que nos une con el chimpancé y el gorila. Zuckerkandl y Pauling analizaron cadenas proteínicas específicas, y pudieron medir directamente la magnitud de esa proximidad. Encontraron que la diferencia entre la hemoglobina humana y la del gorila se reduce a una única substitución en una de las cadenas de la proteína (donde en la hemoglobina de gorila hay ácido aspártico en la humana hay glutamina). Se trata,

literalmente, de la menor diferencia posible, tan escasa que con toda seguridad en algún lugar de la Tierra debe haber seres humanos en cuya sangre se encuentra una forma mutante de hemoglobina idéntica a la hemoglobina normal del gorila. En ese nivel, las diferencias existentes entre el hombre y los antropoides africanos no parecen más importantes que las que se dan entre los miembros de la población humana.

Se ha comprobado que todas las mutaciones de las variaciones sobre el tema de la hemoglobina derivan del cambio de una sola base (por supuesto no siempre la misma), que provoca la alteración de un carácter del mensaje genético. El análisis estadístico de esos cambios demuestra que no siguen pauta alguna; las mutaciones se han producido de forma estocástica a lo largo del gen, provocando variaciones también aleatorias de la composición aminoacídica a lo largo de las cadenas de proteína. Todas las pruebas, incluidos esos puntos fundamentales, confirman que la magnitud de la separación evolutiva de dos genes que compartan un origen común (un «gen ancestral» común) puede, en efecto, medirse a partir de los cambios de base producidos al azar a lo largo del segmento de ADN. Las variantes de la cadena de globina permitieron confirmar la validez de esa técnica en su calidad de indicador preciso de la «distancia» entre especies -equivalente al tiempo transcurrido desde la separación a partir de un ancestro común.

Pero no sólo pueden aplicarse esos métodos a la hemoglobina. La evolución procede por medio de la alteración del mensaje que portan las moléculas de ADN de los genes, pero esos cambios del ADN se manifiestan en alteraciones de las proteínas determinadas por el ADN y, en realidad, la selección opera en el nivel proteico. El estudio de la evolución molecular partió del análisis de las diferencias entre proteínas de especies e individuos distintos, y las proteínas arrojan aún importante información sobre la evolución en el nivel molecular. A partir de mediados de la década de 1960, Walter Fitch y Emanuel Margoliash, de la Universidad del Noroeste, próxima a Chicago, vienen efectuando un estudio detallado de las secuencia de aminoácidos de la proteína citocromo c en muchas especies. Los citocromos, enzimas que participan en

el transporte de moléculas ricas en energía por todo el organismo, se presentan, como la hemoglobina, en variantes ligeramente distintas; desempeñan papeles más o menos equivalentes en una gran variedad de especies. Por ejemplo, el citocromo c de perro y el de caballo sólo difieren en diez aminoácidos de los 104 de que consta su larga cadena. ¿Constituyen esos cambios una respuesta evolutiva a los distintos estilos de vida de los dos animales, o se trata, por el contrario, de mutaciones sin consecuencia, generadas al azar, de tal modo que el perro podría servirse igual del citocromo c de caballo que del suyo? He ahí una interesante cuestión para la que aún no se tiene respuesta. En todo caso, esas variaciones ofrecen una medida de las diferencias existentes entre ambas especies, una indicación de la distancia recorrida a lo largo de trayectos evolutivos distintos desde que se separaron de algún tronco ancestral.[109] Sin duda el caballo y el perro están menos emparentados que las especies cuyos citocromos c sólo difieran en cuatro o cinco aminoácidos. El árbol genealógico del citocromo c informa del parentesco evolutivo entre el pollo y el pingüino, el atún y la alevilla, la gaviota y la tortuga y, por supuesto, entre el hombre y los antropoides. La historia se repite. Los cambios sufridos por el ADN que determina el citocromo c. como los del que determina la hemoglobina, se han producido al azar, acumulándose en el genoma con el transcurso del tiempo. Y los humanos, el chimpancé y el gorila son prácticamente idénticos; no podrían estar más emparentados sin dejar de ser tres especies distintas.

Desde mediados de 1960 la historia ha seguido dos líneas de desarrollo. En una se adopta una perspectiva general, y rebusca en el pasado los orígenes de los genes que determinan la globina, la proteína que compone la hemoglobina. La otra,

---

[109] Por añadidura, al comentar las conclusiones de Margoliash. Thomas Jukes señala en la página 192 de su *Molecules and Evolution* (Columbia University Press, 1966; texto excelente aunque ya algo anticuado), que la pauta general de similitudes y variaciones del citocromo c brinda una «sorprendente prueba de la evolución de todas las especies vivas (estudiadas hasta ahora] a partir de un ancestro común».

la que más nos interesa aquí, se centra en los detalles de la proximidad de nuestro parentesco con los antropoides africanos, e intenta fijar la fecha exacta de nuestra separación del tronco ancestral común.[110] Antes de abordar los datos que arroja el reloj molecular, quizá valga la pena revisar las últimas novedades que ofrece el frente de la globina, que tiene en consideración lo poco que, hasta la fecha, podamos saber acerca de los genes transponibles y los intrones.

LA PERSPECTIVA GENERAL

La hemoglobina humana, recuérdese, posee dos juegos de dos cadenas proteínicas distintas, las globinas alfa y beta. Pero no acaba ahí la historia. Existen otras cinco globinas «de tipo beta» y tres «de tipo alfa», que el organismo sintetiza en distintos estadios del desarrollo, desde el embrión temprano hasta el feto, la primera infancia y la madurez. Según parece, para atender a las distintas demandas de oxígeno del cuerpo humano en los diversos estadios del ciclo vital, se han confeccionado variaciones sobre el tema de la globina, adecuadas en cada momento a las necesidades del organismo. ¿Cómo aparecieron?

El racimo de genes humanos que determinan las diversas formas de alfa globina se agrupa en un cromosoma, dispuesto en el orden en que se «conectan» a lo largo del desarrollo. Igual ocurre con el grupo de las betas, pero en otro cromosoma. Las similitudes que se advierten entre los genes de las globinas alfa y beta sugieren que evolucionaron a partir de un gen ancestral común; la divergencia se inició hace unos 500 millones de años, en el comienzo mismo de la evolución de los vertebrados. Los genes alfa y beta poseen intrones (regiones de ADN que no portan mensaje) en posiciones equivalen-

---

[110] Se recoge en *The Monkey Puzzle*, que escribí en colaboración con Jeremy Cherfas (Bodley Head. McGraw-Hill, Nueva York, 1982) el relato entero sobre el reloj molecular y su impacto en la interpretación del origen del hombre. Esa obra cita las fuentes bibliográficas principales del trabajo.

tes (circunstancia que permite sospechar un origen común); la disposición del material genético sugiere que existía un tercer intrón, que debió perderse en el transcurso de la evolución. Ese dato resulta especialmente intrigante, puesto que se ha aventurado recientemente que la leghemoglobina vegetal arribó al genoma vegetal transportada por un virus, y la leghemoglobina posee un tercer intrón precisamente en el sitio donde parecen haberlo perdido los vertebrados. Por tanto, en caso de que, efectivamente, se hubiera dado la transferencia, los vegetales no debieron recibir el nuevo gen de los vertebrados, sino de otra fuente. El candidato más obvio son los insectos, de ahí que se encuentre en curso el análisis de su globina para comprobar si poseen o no ese tercer intrón.

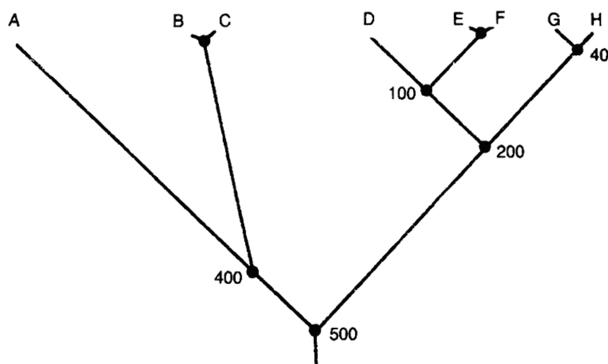


Figura 10.2 A partir del grado de similitud apreciado entre las moléculas de globina, los científicos que analizan el reloj molecular establecen la fecha en que se produjeron las mutaciones que generaron las distintas líneas de descendencia. Las cifras señalan el número de millones de años transcurridos desde los puntos de separación.

Por otra parte, los estudios realizados en la globina aportan la más clara indicación de que los intrones no poseen exclusivamente material carente de sentido. Hace alrededor de 30 millones de años, la línea filogenética que conduce, por una parte, al hombre y los antropoides se escindió de la que lleva a los monos del Viejo Mundo; esa fecha la han confirmado las pruebas fósiles. Sin embargo, el racimo de genes beta en humanos, gorilas y babuinos sigue mostrando la mis-

ma cantidad de ADN «suplementario», y en los mismos lugares, siendo escasos los cambios sufridos por ese mensaje «sin sentido». Puede que ese ADN no porte mensaje alguno, y desde luego no determina ninguna proteína, pero sin duda tiene alguna utilidad, pues de lo contrario, se afirma, las mutaciones le hubieran afectado mucho más de lo que parecen haberlo hecho.

Centrando su atención en especies menos emparentadas, lo que equivale, en algunos aspectos, a remontarse en el tiempo, algunos investigadores, como Alec Jeffreys, de la Universidad inglesa de Leicester, han demostrado que la evolución del racimo de genes se acomoda a una sencilla pauta de duplicación génica: el ADN dispone de una nueva copia, que muta progresivamente hasta ofrecer una variante capaz de actuar en un estadio distinto del desarrollo. En 1981, Philip Leder, de la Facultad de Medicina de Harvard, comentaba en *Science* sobre esos hallazgos que[111] «El locus de la globina genera constantemente copias de sus genes, con las que bombardea el resto del cromosoma... lo que es válido para el caso de la globina también debe serlo para otros genes». La complejidad de los racimos génicos de la globina humana constituye una característica de los cambios evolutivos que tanto prolongan nuestro período de gestación, del que nacen infantes considerablemente desvalidos, sumidos aún en un estadio de notable subdesarrollo. En ese sentido, nuestros genes de la globina han «evolucionado» más que, por ejemplo, los del lemur, de tal modo que puede reseguirse la trayectoria evolutiva a partir de una forma ancestral, como la de la del lemur, hasta la nuestra, analizando los genes de especies intermedias, como las de los monos. Podemos ya atisbar la eficacia con que procede la evolución, pues sabemos ahora que el organismo no fía en una sola copia del gen (que no puede mutar sin desbaratar el funcionamiento normal del cuerpo), sino que constantemente genera copias que servirán de materia prima de la evolución. Las piezas de repuesto pueden atravesar, por

---

[111]Volumen 214, página 426.

mutación, los más inverosímiles estadios intermedios, hasta que dan con una forma que determina una proteína útil que confiere al organismo que habitan alguna ventaja que favorece su selección. No quisiera divagar. Por fascinante que resulten esos nuevos trabajos, no nos informan de nada nuevo sobre la fecha de separación del hombre de los restantes antropoides africanos. La propia técnica de Goodman podía dar la respuesta, pero *demostrar* que la respuesta era correcta exigió mayores esfuerzos.

EL RELOJ MOLECULAR

En 1964, Vincent Sarich colaboraba en el departamento de antropología de la Universidad de California en Berkeley en calidad de alumno de investigación. Participó en una serie de seminarios dirigidos por el titular de antropología física, Sherwood Washburn, quien se interesaba por las semejanzas físicas entre el hombre y los demás antropoides (la estructura real de los huesos, la forma de la cabeza, etcétera). Esas similitudes físicas son, pese a las evidentes diferencias superficiales, en verdad notables. En pocas palabras, el modelo corporal fundamental de hombre, chimpancé y gorila corresponden al de un primate adaptado a colgarse de las ramas y balancearse (braquiación)[112]; las semejanzas entre las tres especies superan en mucho lo que cabría esperar si la línea humana se hubiera separado de las otras hace 15 o 20 millones de años, como era creencia generalizada a principios de los años 60, y hubiera seguido desde entonces una trayectoria evolutiva independiente. Se preguntó Washburn si acaso valdría la técnica de Goodman, de medición de las diferencias (o semejanzas) de las proteínas sanguíneas de las distintas especies, para brindar algún indicio sobre el mucho o poco tiempo

---

[112] Abordamos los detalles de todo ello en *The Monkey Puzzle:* entre otras cosas, el estilo de vida adaptado a la braquiación, que obliga a colgarse, derechos, de las ramas, preparó a nuestros ancestros para la transición hacia la locomoción erguida, a *andar,* cuando bajaban al suelo.

transcurrido desde que se produjo en realidad esa escisión. Sarich se ofreció voluntariamente a revisar la bibliografía existente al respecto (no muy abundante en 1964) y a presentar un informe ante el seminario.

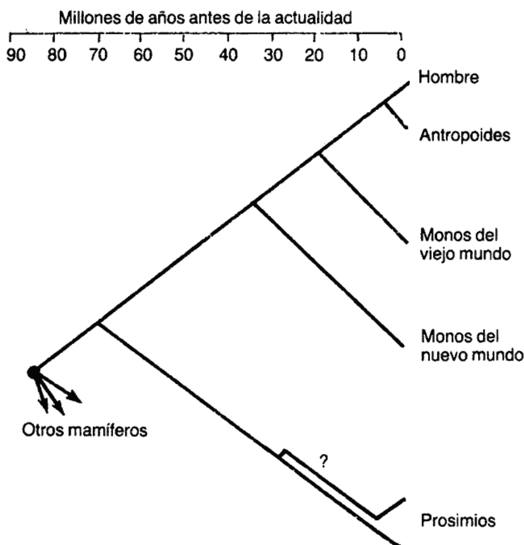


Figura 10.3 Centrándonos en uno de los grupos de genes del «árbol genealógico de la globina que muestra la figura 10.2 (el de la beta globina, rotulado en aquella ilustración con una H), puede estimarse, a partir de las diferencias que registran sus globinas, la fecha de separación de la línea humana respecto de las líneas de los demás primates. (Los datos en que se basan las figuras 10.2 y 10.3 proceden de A. J. Jeffreys, *Evolution from molecules to men,* dirigido por D. S. Bendall, Cambridge University Press, 1983.)

Sarich cayó en la cuenta de que si las mutaciones que habían provocado las diferencias entre las proteínas sanguíneas e hísticas de las distintas especies se hubieran acumulado siguiendo un ritmo constante a lo largo de la historia evolutiva, las mediciones de esas diferencias no sólo podrían emplearse para determinar la «distancia» que separaba dos especies, sino también el tiempo transcurrido desde que se separaron del ancestro común. Podían emplearse las moléculas a modo de relojes, en los cuales la acumulación de mutaciones

iría señalando los milenios. Allan Wilson, que participaba también en el seminario y en esos días organizaba un equipo de investigación en Berkeley, se interesó por las posibilidades del método; Washbum sugirió a Sarich que eligiera ese tema para su tesis doctoral y éste se unió al pequeño grupo de Wilson, iniciándose una colaboración que habría de reescribir nuestra interpretación del origen de la humanidad.[113]

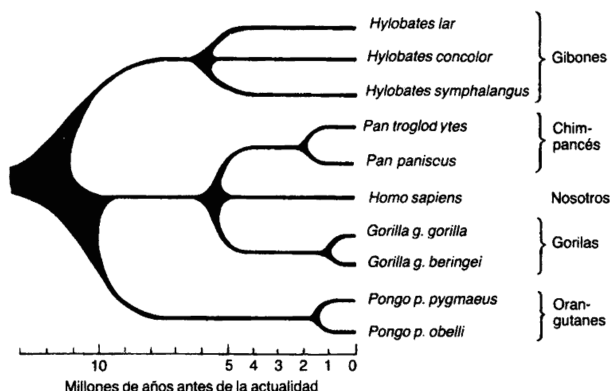


Figura 10.4 La combinación de gran número de versiones de la técnica del reloj molecular, aplicadas a diversas moléculas, apunta nuestras relaciones de parentesco con los miembros del reino animal que nos son más afines. Hace menos de cinco millones de años, una triple escisión separó a hombres, chimpancés y gorilas de un tronco común.

Los primeros artículos importantes aparecieron en 1967. Valiéndose de técnicas bioquímicas mucho más sutiles incluso que las empleadas por Goodman, qué decir de las de Nuttall, Sarich comparó las proteínas sanguíneas de muchas especies, centrándose especialmente en los primates, nuestros parientes más próximos. Encontró que las diferencia existente entre un ser humano y un gorila o chimpancé, en lo que atañía al número de sustituciones de aminoácidos, era seis veces

---

113 Las contribuciones de Sarich y J. E. Cronin, que se unió al grupo más tarde, a *New Interpretations of Ape and Human Ancestry,* dirigido por Russel Ciochon y Robert Corruccini. recogen el relato completo del desarrollo de esa colaboración y de sus frutos.

menor que la que se advertía entre el hombre y un mono del Viejo Mundo. Puesto que la fecha de separación de éstos y los antropoides constituye una de las dataciones más fiables del registro fósil, cifrada en tomo a los 30 millones de años, si se admitía que las mutaciones sufridas por esos linajes se han producido al azar y a ritmo constante durante ese tiempo, no cabía más que una conclusión: la divergencia entre el hombre y el chimpancé (y el gorila) sucedió hace seis veces menos años que la que separó a los antropoides de los monos, esto es, hace sólo cinco millones de años.

La aceptación de esos cálculos dependía de dos condiciones fundamentales, a saber, que las mutaciones se hubieran producido de manera aleatoria y a un ritmo constante. Respecto de la primera, a mediados de la década de 1960 no cabía ya duda de que esas diferencias derivaban de mutaciones estocásticas del ADN que determina las proteínas, y todos los análisis efectuados desde entonces no han hecho más que engrosar las abrumadoras pruebas en el sentido de que las mutaciones inciden sobre el genoma al azar. ¿Podían, los investigadores de Berkeley, tener la seguridad de que el la *frecuencia* con que se daban las mutaciones se había mantenido igual en todas las especies incluso después de separarse del antecesor común? Supóngase, por ejemplo, que la tricotomía de la que derivaron hombre, chimpancé y gorila ocurrió en efecto hace 15 millones de años, como hubieran aceptado los paleontólogos en 1967, pero que desde entonces la evolución ha avanzado, en cierto sentido, tres veces más despacio entre los antropoides africanos que en sus especies más afines, los antropoides asiáticos. Ese frenazo de la tasa de evolución crearía el mismo efecto que si la separación se hubiera registrado más tarde, manteniéndose inalterado el ritmo anterior.

Se trata de un punto decisivo, puesto que tanto en 1967 como posteriormente, muchos paleontólogos no han logrado entender que Sarich y Wilson no *dieron por supuesto* que el ritmo con que se acumulan las mutaciones (la tasa de evolución) se ha mantenido constante en las familias moleculares que analizaron. Antes bien, realizaron esos experimentos para

someter a ensayo si podía ello ser así, y sus estudios demostraron que la frecuencia de mutación se ha mantenido constante y que, por tanto, cabe utilizar esas moléculas a modo de reloj, que marca con fidelidad la escala temporal de la evolución humana.

¿Cómo explicar la confusión creada en la mente de los paleontólogos? Por supuesto, en primer lugar, no estaban dispuestos a aceptar las nuevas pruebas (en 1967 disponían de lo que a su entender constituía una versión satisfactoria del origen de los humanos, que adelantaba la separación entre el hombre y los demás antropoides africanos hasta hace al menos 15 millones de años). No se trataba de recibir con los brazos abiertos a dos jóvenes bioquímicos que acababan de desarrollar una técnica de datación de la separación entre especies, ni de rehacer de la noche a la mañana la escala temporal tradicional, al menos si los paleontólogos podían evitarlo. En segundo lugar, puede que el modo en que se publicó la prueba del reloj molecular retrasara inadvertidamente su aceptación total. Como recuerda Sarich, en 1966 y 1967 preparó, junto con Wilson, tres artículos donde se anunciaba el descubrimiento. Dos de ellos aparecieron en la prestigiosa revista *Science,* de gran difusión; en el segundo de ellos[114] se lanzaba la bomba, fechándose nuestra separación de los parientes más próximos en hace sólo cinco millones de años. Sin embargo, entre esos dos artículos Sarich y Wilson presentaron a los editores de *Science* un tercero, que consideraban de importancia fundamental, el que recogía los resultados que *demostraban* que el compás del reloj molecular era constante. El buen criterio de los editores de *Science* les aconsejó rechazar el artículo, argumentando que «no presenta nada inesperado»[115] De ese modo, el trabajo donde se exponía el fundamento, de importancia trascendental, en favor de que las moléculas podían leerse cual si se tratara de relojes, acabó por publicarse en los *Proceedings of the National Academy of*

---

[114] Volumen 158, página 1200.

[115] Cita de Sarich en *New Interpretations*, página 140.

Sciences, igualmente dignos pero mucho menos leídos.[116] Ese artículo, afirma Sarich «prácticamente no se cita nunca» en los trabajos posteriores donde se criticaba su enfoque evolutivo basado en el reloj molecular.

Quizá sorprenda que el reloj molecular deba avanzar a ritmo constante (en puridad, que todos los relojes avancen manteniendo constante su batir, pues cada proteína sigue su pauta de conducta). Cabe plantear la hipótesis, nada extravagante por otra parte, de que las mutaciones se acumulen más deprisa en las especies dotadas de un tiempo de generación breve. De ser así, los ratones «evolucionarían» en el nivel molecular más deprisa que los elefantes. Se trata de una hipótesis, que a muchos les parece más razonable que la de que la tasa de acumulación de mutaciones moleculares es la misma, para un tipo de molécula determinado, en todas las especies independientemente de lo que tarden en reproducirse. No obstante, el punto a destacar es que esas hipótesis pueden someterse a prueba, y que, así se ha demostrado, la correcta es que el reloj avanza de manera uniforme.

Se comprende fácilmente la técnica empleada para someter a ensayo esas hipótesis, pese a que su puesta en práctica obliga a trabajar con gran esmero. En esencia, se trata de elegir un acontecimiento evolutivo cuya datación no ofrezca dudas, por ejemplo la divergencia entre antropoides y monos del Viejo Mundo, y analizar los cambios registrados por la proteína seleccionada (Sarich y Wilson trabajaron en primera instancia con la albúmina) en los representantes vivos del mayor número posible de especies que desciendan de la línea escindida en aquella fecha. En este caso particular, el número de diferencias acumuladas en las albúminas de todos los antropoides vivos, respecto de los monos del Viejo Mundo, es la misma. La distancia evolutiva entre el mono y el gibón (que habita Asia) es la misma que la que media entre el mono y el chimpancé (que vive en África) y entre el mono y el hombre. Por supuesto, las mutaciones varían de una especie a otra; por

[116] Volumen 58, página 142.

ejemplo, los aminoácidos que han mutado en el orangután difieren de los que han cambiado en el chimpancé. Pero en todos los casos, incluidos chimpancé y orangután, el *número* de mutaciones sumadas a partir de la separación del mono es el mismo. Igual resultado se obtiene cuando la comparación se establece con los monos del Viejo Mundo, o con carnívoros, o con cualquier especie sometida a ensayo hasta hoy.[117] El ritmo de acumulación de mutaciones en la albúmina de los mamíferos sólo depende del tiempo transcurrido, sea cual fuere el tiempo de generación o cualquier otro factor.

¿Cuál es ese ritmo? Difiere entre tipos moleculares distintos, lo cual permite contrastar varios relojes, así como emplear el reloj molecular cuyo batir más se adecúe a la especie sometida a estudio. No obstante, por citar un par de ejemplos conocidos, en el citocromo c los cambios afectan al uno por ciento de la cadena de proteína cada 20 millones de años, mientras que en la hemoglobina la frecuencia de cambio es del uno por ciento cada seis millones de años, lo que equivale, por término medio, al cambio de un aminoácido cada 3,5 millones de años. Por lo que pueda valer, señalemos que incluso la diferencia de un aminoácido entre la hemoglobina humana y la del gorila se ajusta a esa nueva escala temporal, si bien cinco millones de años son un intervalo demasiado breve para la aplicación del reloj de la hemoglobina. En la albúmina, aproximadamente cada millón de años cambia un aminoácido de la cadena, elegido al azar, producto de una mutación sufrida por el ADN que determina esa proteína. Sin más que contar las diferencias en la composición de aminoácidos de las cadenas de proteína, los biólogos moleculares

---

[117] En efecto, la técnica se ha demostrado herramienta inestimable en el estudio de la evolución de especies tan diversas como el murciélago vampiro, los leones marinos y el panda, entre nuestros parientes de sangre caliente, y peces, reptiles y bacterias entre nuestros primos más distantes. En cualquier estudio del origen de una especie actual, el reloj molecular de Sarich y Wilson constituye una herramienta de uso convencional y aceptado. Tan sólo en el debatido territorio de los orígenes humanos, donde las implicaciones parecen ser más personales, y para algunos más amenazadoras, se oponen aún unos pocos tradicionalistas a ese método.

obtienen una estimación del tiempo transcurrido desde que las dos especies dejaron de compartir un ancestro. Como expresa el propio Sarich, «lo que en 1967 constituía una conjetura plausible, en 1970 era ya una certeza, y sigue siéndolo hoy día».[118]

Los datos recabados desde entonces han confirmado la fecha inicial, más/menos medio millón de años. La antropología molecular, así se denomina ahora, brinda la mejor indicación disponible de la fecha de separación de nuestra línea de las que conducen al gorila y al chimpancé, y la sitúa en hace cinco millones de años. La guinda de la interpretación de los orígenes humanos se puso cuando por fin pudo medirse las diferencias entre las propias moléculas de ADN de distintas especies, no ya entre las proteínas determinadas por ellas. El reloj de ADN arrojó exactamente la misma escala temporal de la evolución humana que los restantes relojes moleculares.

ADN

Una proteína deriva de la actividad de un gen, y un gen viene a corresponder tan sólo a una dosmillonésima parte de la información almacenada en el ADN humano. Por añadidura, cada proteína posee un reloj molecular propio; las mutaciones se acumulan en ellas con distintas frecuencias. Pese al éxito indiscutible del enfoque del reloj molecular, resultaría mucho más atractiva la técnica que midiera la acumulación de las mutaciones en el propio ADN. Esa técnica existe.

El método se remonta a 1960, cuando se informó de que las hebras de la doble hélice de ADN separadas por medio de la aplicación suave de calor se reunían de nuevo al enfriarse, estableciéndose el apareamiento habitual entre sus bases. Quizá sorprenda ello tanto como la regularidad del reloj molecular. Las dos hebras de la doble hélice de ADN sólo se mantienen unidas por los débiles puentes de hidrógeno que se tienden entre A y T y entre C y G; no es de extrañar, por

---

[118] Óp. cit., página 141

tanto, que el calor suave las separe. Sin embargo, por suave que sea el caldeamiento, resulta inevitable que en el transcurso del proceso los filamentos se rompan por varios puntos, quedando en libertad los trozos de ADN «fundido» para enrollarse a su antojo Parecerá imposible que de ese embrollo se recupere nada que tenga cierto sentido. Sin embargo, a medida que el caldo va enfriándose, lentamente, la afinidad entre A y T y C y G es tan intensa que los fragmentos de ADN se alinean de nuevo con sus segmentos correspondientes, restableciéndose entre ellos los enlaces de hidrógeno. Resulta extremadamente improbable que se reúnan las dos hebras que constituían antes una doble hélice, pero si ambas topan con una réplica exacta de su pareja anterior, el efecto equivaldrá a que se haya recuperado la hélice original. El proceso por medio del cual se reúnen los fragmentos de ADN se ha denominado renaturalización, y su eficacia es tal que, si se trabaja con delicadeza, el ADN resultante recupera gran parte de su actividad biológica.

La renaturalización se apoya en la afinidad entre A y T y entre C y G. Los filamentos exactamente complementarios de ADN, las dos mitades de una doble hélice entera, muestran gran afinidad mutua porque todas las A de una hebra se emparejan con las T de la otra, mientras que todas las G de una cadena se sitúan naturalmente frente a su complemento preferido, la C, con la que pueden establecer un enlace de hidrógeno. El proceso es pura física cuántica en acción: los átomos intentan adoptar la disposición que corresponde al estado de energía más bajo posible, y por tanto forman enlaces de hidrógeno, quizá el fenómeno químico con más connotaciones mecánico-cuánticas.

¿Qué ocurriría si los segmentos de ADN que intentan renaturalizarse no fueran perfectamente complementarios? Por descontado se establecerían puentes de hidrógeno entre las bases que se emparejaran, pero no podrían formarse donde se enfrentaran bases «erróneas». La renaturalización resultaría menos eficaz: la unión entre las dos hebras de la molécula sería menos intensa. Y ello se traduciría en que, al calentarla de nuevo, se separarían más fácilmente que los filamentos

emparejados a la perfección; ese ADN reunido imperfectamente se fundiría a una temperatura inferior que el ADN normal. He ahí la clave que permite utilizar el ADN como reloj molecular definitivo.

Jon Ahlquist y Charles Sibley, de la Universidad de Yale, se sirven actualmente de esa técnica. Toman muestras de ADN de dos especies distintas, por ejemplo de hombre y de chimpancé, y las calientan para que se separen sus hebras. Seguidamente mezclan los dos juegos de ADN fundido y los dejan enfriar. A medida que se enfría la solución, los monofilamentos de ADN intentan aparearse, según dictan las leyes de la física cuántica. Algunos hallarán sus parejas correspondientes y se renaturalizarán hélices muy cohesionadas; pero en otros casos se reunirán filamentos de las dos especies, generando una doble hélice más suelta. Al calentar de nuevo el ADN condensado, se separarán en primer lugar esas dobles cadenas unidas de manera imperfecta; su fusión se producirá a menor temperatura que la del resto. No resulta tarea fácil efectuar las mediciones correspondientes, ni identificar cuál de las hélices se funde, y cuándo. En todo caso, dejando de lado los detalles experimentales, cabe destacar dos puntos. En primer lugar, el ADN normal funde a una temperatura de alrededor de 85 grados Celsius. En segundo lugar, el ADN híbrido resultante del apareamiento entre filamentos de especies distintas funde a menos temperatura, y cada grado de menos corresponde a una diferencia del uno por ciento en la sucesión de bases de las moléculas de ADN. Dos especies que coincidan en el 99 por ciento de su ADN formarán un híbrido que fundirá alrededor de los 84 grados Celsius; dos especies que tengan en común el 98 por ciento de las bases (las mismas bases, dispuestas *en el mismo orden* a lo largo del ADN) formarán una molécula híbrida que fundirá a unos 83 grados Celsius. Demuestran esos ensayos que el ADN de los humanos, los chimpancés y los gorilas son idénticos al menos en un 98 por ciento de toda su extensión. Las características «exclusivas» de la humanidad se concentran en menos del 2 por ciento de nuestro ADN.

Como es el caso de los restantes relojes moleculares, los ensayos de hibridación de ADN también pueden aplicarse a especies en las que se conozca con seguridad la fecha de su separación de un ancestro común. El método es el que utilizaran Sarich y Wilson para el reloj de la albúmina, y la información que rinde es de fiabilidad comparable. Por ejemplo, la diferencia entre los ADN de todas las especies separadas entre sí hace 25 millones de años, según el registro fósil, (valen de ejemplo el perro y el mapache), es del 12 por ciento. La diferencia del 2 por ciento entre el ADN humano y el de gorila o chimpancé señala un intervalo de separación seis veces menor, algo más de cuatro millones de años. Todos los ensayos llevan a igual conclusión. Los cambios registrados por el ADN se acumulan a ritmo constante. Las primeras mediciones de ese tipo que se aplicaron a humanos, chimpancés y gorilas sugerían, al igual que los relojes de proteína, que hace unos cinco millones de años se produjo una escisión triple. Ahlquist y Sibley efectuaron a principios de la década de 1980 un análisis que, según afirman, demuestra que la línea del gorila se separó primero, hace unos seis millones de años y, posteriormente, en la otra rama del árbol genealógico, se produjo, hace cuatro millones y medio de años, la escisión entre las líneas humana y del chimpancé. Esas cifras siguen siendo consistentes con los relojes de proteína, pero arrojan algo más de luz sobre los orígenes del hombre, y quizá nos indiquen cuál era el aspecto de los ancestros inmediatos de nuestro linaje.

REIVINDICACION DE DARWIN

La reivindicación molecular de Darwin se da por duplicado. En primer lugar, la hipótesis darwiniana según la cual el linaje humano procedía de África y los antropoides humanos eran nuestros parientes vivos más próximos se ha demostrado más exacta de lo que él mismo hubiera imaginado. Los datos moleculares que van acumulándose no permiten otra conclusión que la de que el ancestro de nuestro linaje también lo fue

del chimpancé y del gorila, y se tienen indicios (por ahora sólo indicios) de que, tras la separación del gorila, el chimpancé y el hombre compartieron una línea común durante breve tiempo. A menos que las moléculas biológicas, y la propia molécula de la vida, hayan seguido en esas tres especies una conducta distinta de la que muestran en los centenares de especies investigadas hasta la fecha, las pruebas, reunidas cada vez en mayor número (y gran parte de ellas a partir de 1967), no admiten que la separación entre la línea humana y la de los restantes antropoides africanos se produjera hace más de cinco millones de años.

El que tan escasa variación del ADN explique las diferencias nada despreciables que nos distinguen de los gorilas es señal de que las mutaciones que han dado origen a los seres humanos a partir del tronco de los antropoides africanos afectaron a genes controladores. Recuérdese que la mayor porción de nuestro ADN no porta mensaje, y que buena parte del dos por ciento que separa nuestro ADN del de los chimpancés debe corresponder a ADN sin sentido. La proporción de ADN que *determina proteínas* que difiere entre las dos especies probablemente sea inferior al dos por ciento. Pero genera todas las diferencias que nos hacen humanos. La clave de ello deriva de la obra de McClintock, y de las investigaciones sobre operones, más recientes, que siguieron a los trabajos de Jacob y Monod. En un momento dado, sólo un pequeño porcentaje del ADN de nuestro organismo se encuentra en actividad; lo que importa es qué fragmentos se conectan y cuándo. Sin más que cambiar el modo de acción de los operadores, el plano fundamental con el que se fabrica un chimpancé puede modificarse para que produzca un ser humano. Y se sabe ya bastante de lo que implican esas modificaciones.

En un sentido muy verídico, los humanos somos monos juveniles. Nacemos inmaduros, desvalidos, y precisamos que los adultos tomen a su cuidado a los recién nacidos. Esa inmadurez al nacer constituye un factor de importancia fundamental, pues permite que el cerebro se desarrolle y crezca hasta superar el punto en que la cabeza del recién nacido resultase demasiado grande para que la madre lo alumbrara

con vida. Mientras que la mayoría de los mamíferos se desarrollan en el útero hasta su plena formación y son capaces, literalmente, de mantenerse en pie y unirse a la manada nada más nacer, los neonatos humanos son, de hecho, fetos que deben completar parte del desarrollo, aunque hayan abandonado ya el útero. A la luz de lo que sabemos ahora sobre la conexión y desconexión de los genes, se advierte con claridad que el factor decisivo en la evolución de los humanos a partir de la línea de los antropoides ha sido el enlentecimiento del desarrollo, un proceso denominado neotenia.

En vez de nacer pre-programados para correr junto a la manada, nacemos dotados de la capacidad de aprender y de adaptamos a circunstancias diversas, y de la capacidad de desarrollar un gran cerebro con el que comprender y controlar nuestro entorno. No cesa ahí el proceso de enlentecimiento. Los seres humanos viven mucho más que los chimpancés, pero conservan características del feto del antropoide: desde la forma de la cabeza hasta la falta de cabello de nuestro cuerpo. Desde el punto de vista de nuestros parientes, si no el de la *eterna* juventud, el hombre ha descubierto el secreto de la juventud *prolongada.* Y todo se lo debemos a unos pocos genes que controlan la conexión y desconexión de otros genes, y con ello el ritmo de desarrollo de nuestros organismos.

¿Cuál era la apariencia del primer proto-humano, del primer homínido? Las pruebas más fiables señalan que nuestro pariente más próximo es el chimpancé, y que ambos derivamos de un ancestro común que vivió hace alrededor de 4,5 millones de años. Nuestros ancestros exclusivos más antiguos habitaron África oriental hace entre tres y cuatro millones de años, y debían parecerse bastante a los más antiguos ancestros exclusivos de los chimpancés, con los que compartían el territorio. En la actualidad existen dos especies vivas de chimpancés, *Pan troglodytes* y *Pan paniscus,* derivadas de un linaje común hace entre dos y tres millones de años, según afirman las moléculas. La cabeza de *Pan paniscus,* denominado también chimpancé «pigmeo», es de menor tamaño que la de *Pan troglodytes,* de ahí su nombre vulgar, pero sus extremidades no se ajustan al prejuicio que deriva de su desig-

nación. Los homínidos fósiles más antiguos identificados hasta la fecha corresponden a las especies *Australopithecus afarensis* y *Australopithecus africanus*, que medraron en África oriental hace alrededor de 3,5 millones de años. Se discute aún entre los paleontólogos y antropólogos la importancia de esos restos, y si alguno de esos *Australopithecus* fue nuestro ascendente directo. En todo caso, tomándolos como los mejores ejemplos de nuestros probables ancestros de que disponemos, a partir del registro fósil cabe hacerse una idea aproximada de la apariencia de un típico *Australopithecus*. Eso ha hecho Adrienne Zihlman, de la Universidad de California en Santa Cruz, en colaboración con varios colegas, entre otros Sarich y Wilson; obtuvo una criatura muy semejante al moderno chimpancé pigmeo, y concluye que «Los primeros homínidos conocidos, de hace 3,5 millones de años, sólo diferían un paso del antropoide vivo *Pan paniscus*».[119] De hecho, si no tuviéramos el prejuicio de adscribir el hombre a una categoría independiente, en su propia rama evolutiva, nada extraño habría en que nuestra especie fuera designada *Pan sapiens*.

Por supuesto, nuestros orígenes verdaderos se remontan hasta el pasado más distante, junto a los de las restantes formas terrestres de vida. La vida puebla la Tierra desde hace 3500 millones de años, pero la vida humana sólo constituye un linaje independiente desde hace cinco millones de años. Hemos caminado separados sólo el 0,14 por ciento de nuestra historia. La reivindicación última de la teoría darwiniana de evolución por selección natural, la teoría que explica cómo se ha generado la variedad actual de la vida terrestre a partir de esas primeras células, deriva también de la moderna interpretación de la evolución molecular.

---

[119] A. L. Zihlman y J. M. Lowenstein, en *New Interpretations*, página 691. Este artículo, que empieza en la página 677, resume las pruebas en favor de que el primer homínido semejara un chimpancé, y remite a los artículos de investigación originales.

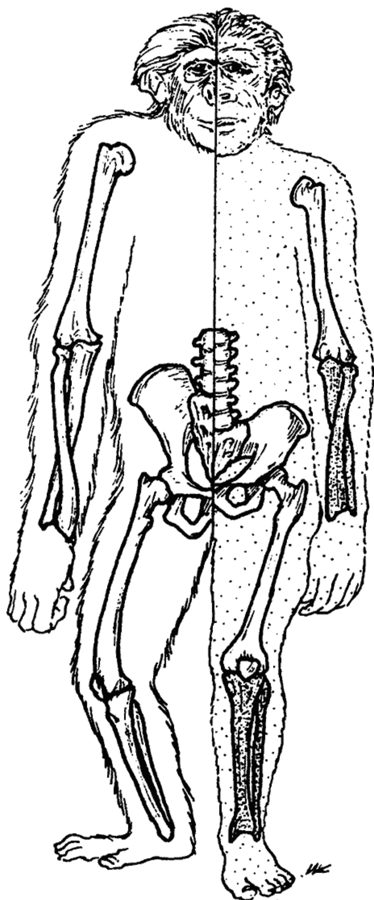


Figura 10.5 En esta reconstrucción, obra de Adrienne Zihlman, se compara la estructura de una chimpancé pigmeo moderno con la de *Australopithecus,* el ancestro del linaje humano. (Ilustración cedida por A. Zihlman y utilizada con autorización; véase *New Interpretations of Ape ang Human Ancestry,* dirigido por R. L. Ciochon y R. S. Corruccini, Plenum Press, Nueva York, 1983, página 687.)

A mediados de los años 70, el filósofo Karl Popper revolucionó el palomar científico al afirmar, en su autobiográfica *Unended Quest*[120] que «el darvinismo no constituye una teoría científica verifiable». Por supuesto, los reductos de opositores

120 Fontana, Londres. 1976. Publicado en primera instancia como «Autobiography of Karl Popper», en *The Library oí Living Philosophers,* dirigido por Paul Schilpp. Open Court Publishing Co.. Illinois, 1974.

a las nociones evolucionistas brincaron de alegría, ignorando (o no queriendo ver) que Popper no había cuestionado la evolución, ni había dicho que Darwin estuviera equivocado; Popper se limitaba a plantear la cuestión filosófica de qué constituye una teoría científica.

La definición estricta de una teoría científica requiere que sea capaz de efectuar predicciones, y que las predicciones puedan verificarse, esto es, la teoría de ser inherentemente capaz de ser falseable. La teoría darwiniana de evolución por selección natural, afirmaba Popper, no constituía una teoría verdadera, en cuanto que se limitaba a explicar las pautas de vida que nos rodean o que contiene el registro fósil, sin efectuar predicciones específicas, verificables. De hecho, Popper se equivocaba, y sus comentarios, en cierto modo mal digeridos, provocaron la respuesta de muchos científicos y especialistas en filosofía de la ciencia; Popper hubo de modificar considerablemente su posición, mientras que la mayoría de los científicos coincidió en que el «darwinismo» siempre había sido una teoría respetable, y seguía siéndolo. En efecto, en base a la teoría darwiniana sí pueden efectuarse predicciones sobre los cambios que vaya a sufrir una población de laboratorio, por ejemplo de bacterias o de drosófilas, sujeta a diversas condiciones ambientales, y por tanto a distintos procesos de selección. Pero el ensayo que prefiero, que parece refutar por entero la primera acusación de Popper y los falsos argumentos de quienes pretenden hacer de Popper un aliado de sus ataques a la teoría evolucionista, lo desarrollaron David Penny, L. R. Foulds y M. D. Hendy en Nueva Zelanda, y se publicó en *Nature* en 1982.[121]

He aquí sus razonamientos. Las secuencias de aminoácidos de las proteínas contienen información evolutiva; aprovechando esa información puede trazarse un árbol evolutivo que muestre cuándo se separaron las distintas especies de las líneas ancestrales. A partir de la información que aporta una proteína, por ejemplo el citocromo c, matemáticamente puede

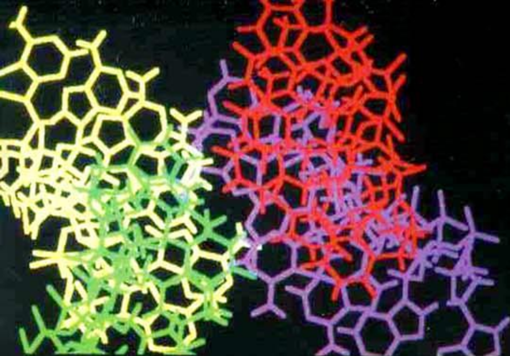
[121] Volumen 297. página 197.

trazarse un solo árbol que considere el mínimo número de mutaciones, y que por tanto represente la más eficaz de las trayectorias de generación del modelo observado. Esa distribución de los datos no demuestra que se haya producido evolución, sino sólo que el árbol evolutivo ofrece una posible explicación de las diferencias que se advierten entre las proteínas. Viene aquí la predicción verifiable: si se ha dado evolución, el árbol mínimo trazado por comparación del citocromo c de una especie con el de otra debe ser el *mismo* árbol mínimo que se obtenga empleando los datos de otra proteína de esas especies. Si todos los árboles evolutivos fuesen distintos, se deduciría que las secuencias proteicas no contienen información evolutiva, y ello entraría en contradicción con las predicciones de la teoría. La existencia de un árbol evolutivo mínimo constituye, por tanto, una hipótesis falseable que puede someterse a verificación.

No se sorprenderán quienes me hayan seguido hasta aquí de que, al analizar los científicos neozelandeses cinco proteínas distintas en once especies, encontraron gran similitud entre todos los árboles evolutivos. Con esas once especies pueden trazarse 34.459.425 árboles distintos; pese a que los cinco que obtuvo el equipo de Nueva Zelanda no eran del todo idénticos (las técnicas de medición de las diferencias entre proteínas no alcanzan una perfección del 100 por cien), resultan tan similares que, según demuestran las pruebas estadísticas, sólo existe una posibilidad entre 100.000 de que la semejanza sea casual. «De las secuencias proteínicas se deducen árboles notablemente similares, que demuestran que el parentesco que las une es conforme con la teoría de la evolución». Como toda teoría que se precie, la de la evolución es verifiable; se ha sometido a ensayo, y hasta la fecha ha superado todos.

La física cuántica ofrece una interpretación de la vida en el nivel molecular. Explica cómo se ensamblan y actúan las proteínas en la célula, y cómo se enrollan y desenrollan las hélices de ADN para elaborar ARN mensajero o para replicarse a sí mismas, para transmitir el mensaje hereditario, el código genético, de generación en generación. Y advertimos

ahora que esas moléculas, cuya investigación ha exigido un arduo esfuerzo y la aplicación de las técnicas de la física y teoría cuánticas, no sólo revelan los secretos de nuestra ascendencia inmediata, sino también un juicio directo de la propia teoría de la evolución, prueba que la teoría darwiniana supera con toda brillantez. ¿Qué mejor punto para dar por concluido mi relato sobre los lazos que unen la física cuántica y la vida?



La identificación y el estudio de la molécula de la vida (el ADN), a lo largo de las décadas de 1950 y 1960, propició un desarrollo revolucionario en la biología molecular. La ingeniería genética, la clonación y la lucha contra determinadas enfermedades son una clara muestra de los progresos de esta rama de la biología. Este libro permite comprender y valorar la evolución de la biología molecular, desde Darwin hasta el ADN, destacando el importante papel de la física cuántica en nuestra moderna interpretación de la propia vida.

John Gribbin se doctoró en astrofísica en la Universidad de Cambridge, trabajó cinco años como redactor de la revista *Nature* y fue responsable de la sección diaria "Science report" de *The Times*. Ha escrito muchos libros entre los que destacan: *La Tierra en movimiento*, *En busca del gato de Schrödinger* y *El clima futuro*, todos ellos publicados en la colección Biblioteca Científica Salvat.